

João Manuel Machado Prista e Silva

**Exposição Profissional a Chumbo:
utilização da protoporfirina-zinco (PPZ)
na vigilância de saúde de trabalhadores expostos**

Tese de candidatura ao grau de Doutor em Saúde Pública
na especialidade de Saúde Ocupacional
pela Universidade Nova de Lisboa.

**Escola Nacional de Saúde Pública
Universidade Nova de Lisboa
Lisboa, 2002**

João Manuel Machado Prista e Silva

**Exposição Profissional a Chumbo:
utilização da protoporfirina-zinco (PPZ)
na vigilância de saúde de trabalhadores expostos**

Escola Nacional de Saúde Pública

Universidade Nova de Lisboa

Lisboa, 2002

De acordo com o estipulado no Decreto-Lei nº 216/92 de 13 de Outubro e no Despacho Reitoral R/SAc./36/96 de 14 de Agosto, o presente texto constitui a **Tese de candidatura ao grau de Doutor em Saúde Pública na especialidade de Saúde Ocupacional pela Universidade Nova de Lisboa.**

A candidatura foi aprovada por deliberação do Conselho Científico da Escola Nacional de Saúde Pública de 14 de Junho de 1999 e os trabalhos decorreram sob a orientação dos Doutores *António Neves Pires de Sousa Uva*, Professor Associado da Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa e *Olga Nilza Bilbao de Sousa Mayan Gonçalves*, Professora Catedrática Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto.

UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Reitoria

EDITAL

Provas de Doutoramento

Tendo o Lic.º *João Manuel Machado Prista e Silva*, requerido provas de doutoramento no ramo de *Saúde Pública*, especialidade de *Saúde Ocupacional*, torna-se público que o júri das referidas provas é assim constituído:

Presidente - Reitor da Universidade Nova de Lisboa;

Vogais- Doutor *Salvador Manuel Correia Massano Cardoso*, professor catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra;

- Doutor *Alexandre Alberto Guerra Sousa Pinto*, professor catedrático, da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto;
- Doutor *Fernando Manuel Santos Galvão de Melo*, professor catedrático, da Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa;
- Doutor *António Fernando Correia de Campos*, professor catedrático da Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa;
- Doutora *Olga Nilza Bilbao de Sousa Mayan*, professora catedrática convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto;
- Doutor *João Manuel Gomes de Sousa*, professor associado da Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa;
- Doutor *José Luís Castanheira dos Santos*, professor associado convidado da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa;
- Doutor *António Neves Pires de Sousa Uva*, professor auxiliar da Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa;
- Doutor *José Guilherme Lopes Pereira Jordão*, professor auxiliar convidado, da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

Reitoria da Universidade Nova de Lisboa, 19 de Fevereiro de 2003

O Vice-Reitor



Prof. Doutor Mário Vieira de Carvalho

ES/OI

Uma palavra de apreço

A conclusão da presente tese culmina três anos e meio vividos intensamente, repartidos entre a continuidade das tarefas que não podem ser abandonadas e uma absorvência imensa pelas exigências deste trabalho.

Cumprido o objectivo programático, dois sentimentos relevam da satisfação de o alcançar — a intenção de continuar, fazer mais e fazer melhor e o conforto de ter sido um trajecto sempre acompanhado pela solidariedade de muitos.

Seja-me, assim, permitido, aqui e agora, para que fique escrito e como tal associado a todo este percurso, uma palavra de sentido apreço.

Desde logo aos meus Orientadores, Prof. Doutor **António de SOUSA UVA** e Prof^a. Doutora **Olga MAYAN**, desde o primeiro momento de uma disponibilidade total. A sua constante presença e atenta companhia, os seus conselhos e encorajamento, o seu estímulo e exigência, marcam de modo inquestionável a concretização deste desiderato.

O ambiente de generalizada simpatia que me foi proporcionado na **Escola Nacional de Saúde Pública** (ENSP), não invalida a justiça de um sentido e particular agradecimento

- ao **Conselho Directivo**, pelo apoio sem limites e por todas as condições criadas para a prossecução dos trabalhos, em especial ao seu Presidente, Prof. Doutor **Fernando GALVÃO DE MELO**, a quem ainda sobejou paciência para me aconselhar nos meandros da Estatística;
- ao **Conselho Científico**, particularmente ao seu actual Presidente, Professor Doutor **António CORREIA DE CAMPOS**, pelo bom acolhimento, pelo incentivo, pela preocupação e interesse activo em que tudo decorresse bem;
- Ao Prof. Doutor **João GOMES DE SOUSA**, pela forma amiga e cuidada com que se empenhou nas exigências de rigor do texto;
- ao Dr. **Pedro AGUIAR**, pelo trabalho e pela ajuda no tratamento de dados e no desenvolvimento das análises estatísticas;
- à Dr^a **Isabel ANDRADE**, incansável no apoio à pesquisa bibliográfica, na aquisição dos textos, na correcção das referências;
- aos meus colegas do Grupo de Disciplinas de Saúde Ocupacional, Dr. **Carlos SILVA SANTOS** e Dr^a **Ema LEITE**, pelo incentivo e pela solidariedade com que me acompanharam;
- à **Maria Alice AZEVEDO**, por todo o carinho com que nos trata, pelo prazer que tem em ajudar em tudo que pode.

No exterior da ENSP encontrei um mundo de apoios e de boas-vontades em tudo decisivos para chegar a bom porto. Aqui fica expresso o meu reconhecimento

- à **Acumuladores AUTOSIL, s.a.** e seus **Trabalhadores**, ao Eng^o **Pedro SENA DA SILVA** e ao Dr. **Domingos PEDREIRA**, não só pelas facilidades concedidas para este trabalho mas, muito para além disso (e até nas suas origens), pela cumplicidade dos anos vividos no exercício prático de um programa de prevenção na exposição profissional a chumbo;
- à **FERRO – Indústrias Químicas, s.a.** e seus **Trabalhadores** e em especial ao Eng^o **Eduardo PRIETO**, pela desinteressada e prestimosa colaboração;
- aos meus colegas, Médicos do Trabalho das citadas empresas, Dr^a **Teresa DIAS**, que incansavelmente acompanhou todo o trabalho de campo e Dr. **José SANCHES**, pela amável cooperação;
- À **SO**, particularmente aos seus Médicos do Trabalho (Dr^{as} **Teresa DIAS**, **Maria VASSALO**, **Manuela ABREU**, **Teresa COSTA**) pela solidariedade e por facilitarem as minhas tarefas;
- à Dr^a **Madalena SALAVESSA**, cuja inestimável amizade me deu tempo e espaço para todo este trabalho;
- à **Clínica de Diagnóstico Dr. JOAQUIM CHAVES**, que assegurou a intervenção laboratorial, aos seus **Técnicos** e, muito em especial, ao Dr. **Carlos CARDOSO**, pela paciência em discutir os passos iniciais e pelo cuidado com que zelou pela qualidade do trabalho, e ao Dr. **Rui PINTO**, pelo rigor e cumplicidade com que acompanhou a incursão inicial nos domínios da PPZ.

Na minha **Família**, que me apoiou e me não deixou esmorecer, encontrei o suporte e a compreensão para a persistência necessária. Um beijo grande

- à **MANELA**, pela infinita paciência e pelo companheirismo; à **MARTA** e ao **GONÇALO**, pelo carinho, pelo estímulo, pelas ajudas;
- aos meus **PAIS**, sempre atentos e compreensivos;
- ao **TÔ**, meu irmão, pelo exemplo, pelo incentivo, pela cumplicidade que, como sempre, esteve incondicionalmente presente.
- E ao **FILIPPE**, além do mais pelas traduções e à **ANA**, por ajudar as ajudas.

Não posso e não quero, que esta saudação se fique sem duas particulares menções de reconhecimento:

-
- ao Professor **Mário FARIA**, que marcou decisivamente todo o meu percurso na Saúde Ocupacional e foi o primeiro Orientador deste trabalho, a quem presto a homenagem como professor mas, acima de tudo, como Amigo – com uma mão na razão e a outra no coração.
 - ao **ANTÓNIO de Sousa Uva**, que muito mais que meu Orientador, como colega, como responsável pelo Grupo de Disciplinas de Saúde Ocupacional e, principalmente, como Amigo, como que fez dele este trabalho também. Presente em todos os momentos, pela crítica, pela compreensão e pela solidariedade, aqui fica um abraço ao António por *termos* chegado aqui.

A todos e porventura a todos os mais que a memória e o cansaço (que não a ingratidão) me tenham levado a não citar, com sinceridade expresso o meu apreço e as desculpas se, apesar de tanto apoio, não consegui fazer melhor.

Lisboa, Dezembro de 2002

***“ tudo o que se sabe é quase nada
em comparação com o que resta saber”***

(Descartes, 1596-1650)

Índice Geral:

	Pág.
Índice geral	11
Lista de siglas e de abreviaturas	15
Índice de quadros	19
Índice de figuras	21
 <u>INTRODUÇÃO</u>	 23
Enquadramento do Estudo	25
 <u>CAPÍTULO I</u>	
EXPOSIÇÃO PROFISSIONAL a CHUMBO	35
1 Exposição Geral e Profissional ao Chumbo	37
1.1 Características físicas e químicas do chumbo e seus compostos	37
1.2 Ocorrência natural	39
1.3 Presença do chumbo nos ecossistemas	40
1.4 Exposição humana ao chumbo	43
1.5 Utilização do chumbo pelo homem	50
1.6 Exposição profissional a chumbo	54
2 Cinética do Chumbo no Organismo Humano	59
2.1 Penetração e absorção	59
2.2 Distribuição e fixação	62
2.3 Eliminação	66
3 Exposição Profissional a Chumbo: efeitos para a saúde	69
3.1 Toxicidade do chumbo	71
3.2 Efeitos sobre o sistema hematopoiético	73
3.3 Efeitos sobre o sistema nervoso	77
3.4 Efeitos sobre o rim	80
3.5 Efeitos sobre o sistema cardiovascular	83
3.6 Efeitos sobre os órgãos reprodutores	85
3.7 Efeitos imunotóxicos	88
3.8 Efeitos carcinogénicos e mutagénicos	89
3.9 Efeitos sobre outros órgãos e sistemas	90

	Pág.
4 Intoxicação por Chumbo de Origem Profissional: quadros clínicos	93
4.1 Caracterização clínica	93
4.2 Quadros clínicos particulares	95
5 Indicadores Biológicos da Exposição Profissional a Chumbo	99
5.1 Doseamento do chumbo no sangue (Plumbémia)	100
5.2 Doseamento do chumbo na urina (Plumbúria)	101
5.3 Doseamento do chumbo no tecido ósseo	101
5.4 Doseamento do chumbo em outros tecidos	102
5.5 Doseamento da desidratase do ácido δ -aminolevulínico no sangue (ALA-D)	102
5.6 Doseamento do ácido δ -aminolevulínico na urina (ALA-U)	103
5.7 Doseamento da coproporfirina III na urina (Copro-U)	105
5.8 Doseamento das protoporfirinas eritrocitárias (PPE; PPZ)	106
5.9 Doseamento da pirimidina-5-dinucleotidase (P5N)	109
5.10 Outros possíveis indicadores	110
6 Estratégias de Prevenção na Exposição Profissional a Chumbo: a utilização dos indicadores biológicos	113
6.1 Vigilância ambiental e vigilância biológica	114
6.2 Seleção dos indicadores biológicos: aspectos a ter em conta	116
6.3 Valores limite na exposição profissional a chumbo	121

CAPÍTULO II

UTILIZAÇÃO da PROTOPORFIRINA-ZINCO (PPZ) na VIGILÂNCIA de SAÚDE de TRABALHADORES EXPOSTOS a CHUMBO	125
1 Introdução	127
2 Desenho do Estudo	131
3 Questões Preliminares	133
3.1 A validade dos resultados da PPZ doseada em hematofluorímetro portátil	133
3.2 O tipo de colheita de urina para doseamento do ALA	134
4 População Estudada	137
5 Metodologia	139
5.1 Colheitas das amostras de sangue e de urina	139

	Pág.
5.2 Doseamento da protoporfirina-zinco (PPZ) por hematofluorímetro portátil	140
5.3 Doseamentos efectuados em laboratório	141
5.3.1 Plumbémia	141
5.3.2 ALA-urinário	141
5.3.3 Parâmetros hematológicos	142
5.4 Critérios de exclusão	142
5.5 Tratamento estatístico dos dados	142
6 Resultados	145
6.1 Características etárias da população estudada	145
6.2 Valores analíticos	146
6.2.1 Plumbémia (Pb-S)	149
6.2.2 Protoporfirina-zinco (PPZ)	151
6.2.3 ALA-urinário (ALA-U)	154
6.2.4 Parâmetros hematológicos (GV; Hb; Ht; HGM; Rt)	156
6.2.5 Características da variação da PPZ e do ALA-U com a plumbémia	166
7 Discussão	169
8 Conclusões	193
Resumos	195
R.1 Resumo	197
R.2 Résuméée	199
R.3 Summary	202
Bibliografia	205
Anexos	237
A.1 Carta de informação aos trabalhadores seleccionados para o estudo	239
A.2 Carta de agradecimento aos trabalhadores incluídos no estudo	241
A.3 Tabela dos resultados do estudo	243

Siglas e Abreviaturas:

a.C.	antes de Cristo
ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
ALA	Ácido δ -aminolevulínico
ALA-D	Desidratase do ácido δ -aminolevulínico; ALA-desidratase
ALA-D¹⁻¹	Genótipo da ALA-desidratase com os alelos 1 e 1
ALA-D¹⁻²	Genótipo da ALA-desidratase com os alelos 1 e 2
ALA-U	Concentração do ácido δ -aminolevulínico na urina
ALA-S	Sintetase do ácido δ -aminolevulínico; ALA-sintetase
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
ATP	Adenosina tri-fosfato; ácido adenosinotrifosfórico
ATPase	Adenosina tri-fosfatase
BAT	Biologisch Arbeitsstoff Toleranzwerte
BEI	Biological Exposure Indices
CCE	Comissão Europeia
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CE	Comissão Europeia
CEC	Comissão Europeia
Copro III	Coproporfirina III
Copro-O	Coproporfirinogénio-oxidase
Copro-U	Concentração da Coproporfirina III na urina
CPG	Coproporfirinogénio
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EDTA	Etilenodiaminatetraacetato
EMEP	Co-operative Programme for Monitoring and Evaluation of the Long Range Transmission of Air Pollutants in Europe
EPA	Environmental Protection Agency
EUA	Estados Unidos da América
Ferro-Q	Ferro-quelatase
FSH	Hormona estimulante do folículo
GEMS	Global Environmental Monitoring System
GV	Contagem de glóbulos vermelhos
Hb	Hemoglobina
HGM	Hemoglobina globular média

Ht	Hematócrito
HVA	Ácido homovanílico
IARC	International Agency for Research on Cancer
Ig A	Imunoglobulina A
Ig G	Imunoglobulina G
Ig M	Imunoglobulina M
ILZSG	International Lead and Zinc Study Group
IPCS	International Programme on Chemical Safety
LH	Hormona luteinizante
LMA	Limite Máximo Admissível
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level
MAK	Maximale Arbeitsplatz Konzentration
NAG	N-acetil- β -d-glucosaminidase
NIOSH	National Institute of Occupational Safety and Health
NP	Norma Portuguesa
OCDE	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico
OEL	Occupational Exposure Limits
OEL-B	Occupational Exposure Limit Based on Biological Monitoring
OIT	Organização Internacional do Trabalho
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
OSHA	Occupational Safety and Health Agency
Pb	Chumbo (símbolo químico)
Pb-A	Concentração de chumbo no ar
PBG	Porfobilinogénio
Pb-S	Plumbémia; concentração de chumbo no sangue
Pb-U	Plumbúria; concentração de chumbo na urina
PNUMA	Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente
PPE	Protoporfirina eritrocitária; Protoporfirina IX
PPZ	Protoporfirina-zinco
Proto-IX	Protoporfirina IX
PVC	Polivynil chloride; Poli-Cloreto de Vinilo
P5N	Pirimidina-5-dinucleotidase
Rt	Taxa de reticulocitos

SCOEL	Scientific Committee on Occupational Exposure Limits
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TLV	Threshold Limit Value
TTP	Time to pregnancy (tempo necessário para gerar uma gravidez)
T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina
UPG	Uroporfirinogénio
UE	União Europeia
VLE	Valor Limite de Exposição
VLE-MP	Valor Limite de Exposição – média ponderada
VMA	Ácido vanilmandélico
WHO	World Health Organization

cm²	centímetro quadrado
dL	decilitro
g	grama
h	hora
kg	quilograma
km	quilómetro
L	litro
m	metro
µg	micrograma
mcg	micrograma (notação adoptada em figuras em que o programa informático não admite a utilização do símbolo µ)
mg	miligrama
min	minuto
mm	milímetro
ng	nanograma
m³	metro cúbico
pg	picograma
ppm	partes por milhão
%	percentagem

Índice de Quadros:

Nº		Pág.
0.1	Tipos e exemplos de indicadores da exposição a chumbo	28
I.2	Características físicas e químicas do chumbo	38
I.3	Características físicas e químicas de alguns compostos de chumbo	39
I.4	Produção mineira de chumbo	40
I.5	Estimativa da absorção diária de chumbo em adultos a partir do ar, alimentos e água	44
I.6	Níveis de chumbo em alimentos	47
I.7	Contribuição dos processos de fusão primária e secundária para a produção mundial de chumbo	52
I.8	Consumo mundial de chumbo	52
I.9	Principais utilizações de chumbo nos 15 países da UE	53
I.10	Actividades que podem representar exposição profissional a chumbo	54
I.11	LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) dos principais efeitos do chumbo	72
I.12	Doenças provocadas por chumbo: lista das doenças profissionais	94
I.13	Indicadores Biológicos da exposição a chumbo	99
I.14	Correlação entre Pb-S e ALA-U (algumas referências)	104
I.15	Níveis de Pb-S a que se eleva a PPZ (algumas referências)	108
I.16	Correlação entre Pb-S e PPZ (algumas referências)	108
I.17	Relação entre o nível de plumbémia e o início de variação de alguns indicadores de efeito	116
I.18	Comparação entre vários indicadores da exposição a chumbo	120
I.19	Limites máximos da plumbémia em diversos países	122
II.20	Associações registadas entre os valores de PPZ	133
II.21	Resultados dos doseamentos do ALA nos dois tipos de colheita urinária	135
II.22	Correlação entre os resultados de ALA nos dois tipos de amostra urinária e com a Pb-S	135
II.23	Características etárias da população estudada	145
II.24	Distribuição da população estudada segundo grupos etários	146
II.25	Resultados da aplicação do teste de Kolgomorov-Smirnov	147

Nº		Pág.
II.26	Correlação entre a Pb-S e as variáveis dependentes em estudo	148
II.27	Diferenças entre os níveis das variáveis dependentes nos grupos considerados	148
II.28	Distribuição dos resultados da plumbémia por classes	150
II.29	Características dos valores da plumbémia	151
II.30	Características dos valores da protoporfirina-zinco	153
II.31	Correlação entre a Pb-S e a PPZ	154
II.32	Características dos valores do ácido δ -aminolevulínico urinário	155
II.33	Correlação entre a Pb-S e o ALA-U	156
II.34	Características dos valores da contagem de eritrócitos	159
II.35	Características dos valores da hemoglobina	159
II.36	Características dos valores do hematócrito	160
II.37	Características dos valores da hemoglobina globular média	160
II.38	Correlação entre a Pb-S e os GV, a Hb, o Ht e a HGM	163
II.39	Características dos valores da taxa de reticulócitos	164
II.40	Correlação entre a Pb-S e a Rt	165
II.41	Sensibilidade, especificidade e valores predictivos da PPZ a diferentes <i>cut-off</i>	166
II.42	Sensibilidade, especificidade e valores predictivos do ALA-U a diferentes <i>cut-off</i>	167
II.43	Valores analíticos dos parâmetros de exclusão dos casos de ferritina inferior ao limite mínimo considerado	174
II.44	Variação dos valores médios dos parâmetros hematológicos entre expostos e não-expostos	177
II.45	Comparação de taxas de falsos negativos (para Pb-S de 60 $\mu\text{g/dL}$) a diferentes <i>cut-off</i> de PPZ (dois diferentes estudos)	184
II.46	Comparação da sensibilidade de PPZ de 50 $\mu\text{g/dL}$ para diferentes níveis de Pb-S (diferentes estudos)	184
II.47	Taxas de falsos negativos e falsos positivos a diferentes <i>cut-off</i> da PPZ (presente estudo)	185
II.48	Taxas de falsos negativos para diferentes níveis de Pb-S e diversos valores de <i>cut-off</i> da PPZ (presente estudo)	186
II.49	Comparação de encargos com indicadores biológicos em dois cenários de aplicação (simulação)	190

Índice de Figuras:

Nº		Pág.
0.1	Estratégia de prevenção na exposição a agentes químicos	27
0.2	Vigilância ambiental e biológica: tipos de factores indutores de discordância	30
0.3	Representação das incidências dos tipos de vigilância na exposição a agentes químicos	31
I.4	Representação esquemática da toxicocinética do chumbo	63
I.5	Importância relativa das vias de eliminação do chumbo	66
I.6	Representação esquemática da síntese do heme	73
II.7	Distribuição dos doseamentos da PPZ em sangue capilar e em sangue venoso por hematofluorímetro e em laboratório	134
II.8	Distribuição dos resultados dos doseamentos do ALA em urina de 24 horas e urina de micção única	136
II.9	Distribuição etária da população estudada	146
II.10	Distribuição dos resultados da plumbémia	149
II.11	Distribuição dos resultados da plumbémia por classes	150
II.12	Repartição da população estudada segundo o grau da dose interna	151
II.13	Distribuição dos resultados da protoporfirina-zinco	152
II.14	Intervalo de valores e média da PPZ nos dois grupos	153
II.15	Distribuição dos resultados do ácido δ -aminolevulínico urinário	154
II.16	Intervalo de valores e média do ALA-U nos dois grupos	155
II.17	Distribuição dos resultados da contagem de eritrocitos	157
II.18	Distribuição dos resultados da hemoglobina	157
II.19	Distribuição dos resultados do hematócrito	158
II.20	Distribuição dos resultados da hemoglobina globular média	158
II.21	Intervalo de valores e média de GV nos dois grupos	160
II.22	Intervalo de valores e média de Hb nos dois grupos	161
II.23	Intervalo de valores e média de Ht nos dois grupos	161
II.24	Intervalo de valores e média de HGM nos dois grupos	162
II.25	Distribuição dos resultados da taxa de reticulocitos	164
II.26	Intervalo de valores e média de Rt nos dois grupos	165

Nº		Pág.
II.27	Representação de taxas de falsos negativos (para Pb-S de 60 µg/dL) a diferentes <i>cut-off</i> da PPZ (dois diferentes estudos)	184
II.28	Evolução da sensibilidade e da especificidade da PPZ a diferentes <i>cut-off</i> (presente estudo)	185
II.29	Relação dos valores de PPZ e Pb-S (<i>cut-off</i> da PPZ a 100 µg/dL para Pb-S de 70 µg/dL) (presente estudo)	188

INTRODUÇÃO

•

Enquadramento do Estudo

De entre o considerável número e a grande diversidade de elementos condicionantes da saúde, existentes num ambiente de trabalho, as substâncias químicas ocupam o mais extenso grupo de factores de risco de natureza profissional (*PRISTA e UVA, 2002*).

Em Portugal, a Lista das Doenças Profissionais actualmente em vigor identifica 31 tóxicos orgânicos e inorgânicos como agentes químicos susceptíveis de provocar doença profissional, referenciando, ainda, outras substâncias e compostos químicos na génese de doenças profissionais do aparelho respiratório ou da pele, ou como potenciais indutores de tumores ou de manifestações alérgicas das mucosas (*DECRETO-LEI 6/2001 de 5 de MAIO*).

A tal não será estranho o papel determinante que as substâncias químicas desempenham nas sociedades e na vida humana. São elementos indissociáveis dos processos industriais; em cada vez maior escala são utilizadas na agricultura; de modos diversos, reconhecem-se no conteúdo de inúmeros serviços; são, em suma, parte integrante da esmagadora maioria das actividades humanas.

O risco químico acompanhou desde sempre a actividade humana, apesar de o homem ter demorado algum tempo a disso tomar consciência (*HERVÉ-BAZIN, 2002*).

Segundo o International Programme on Chemical Safety (IPCS), iniciativa comum da Organização Mundial da Saúde (OMS), Organização das Nações Unidas (ONU) e Organização Internacional do Trabalho (OIT), estima-se em cerca de 100.000 o número de substâncias químicas puras existentes, em 4.000.000 o de compostos com utilização comercial e em várias centenas o número de químicos de síntese anualmente introduzidos no ambiente de vida humano (*IPCS, 1999*).

Utilizados como reagentes ou como matéria-prima, ou ainda enquanto produtos de fabrico, subprodutos ou resíduos, estas substâncias, puras ou compostas, representam perigos de gravidade diversa, dependentes das suas características físico-químicas e da sua toxicidade (*HURÉ e TRIOLET, 2002*).

Em 1995 a OMS considerava que das cem mil substâncias químicas consideradas *agentes de doença profissional*, 200 a 300 seriam mutagénicas e cancerígenas e mais de 3.000 teriam acção alérgica e/ou irritante (*UVA e FARIA, 2000*).

De acordo com o IPCS, o incremento das indústrias químicas e a utilização ou produção de químicos noutras indústrias e tipos de actividades deverá, no futuro, continuar a crescer e a disseminação da aplicação de químicos potenciará os inerentes problemas de efeitos para a saúde.

Uma crescente proporção da população estará, assim, exposta a substâncias potencialmente tóxicas, não esquecendo que, no caso da exposição profissional, esta representa para os trabalhadores um acréscimo (importante) à exposição característica de qualquer outro cidadão da comunidade em que se inserem.

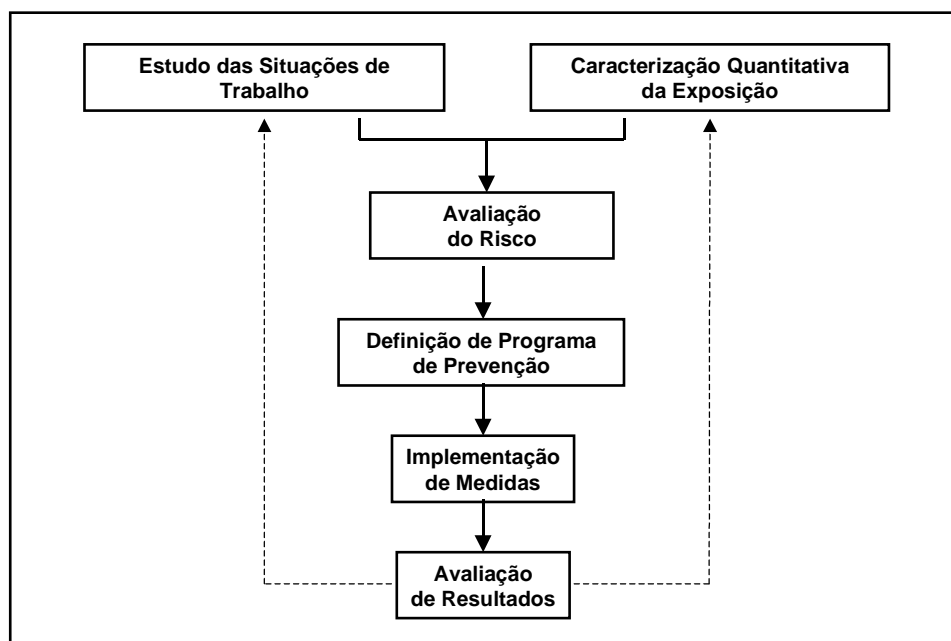
Num tal contexto, terá que reconhecer-se que a avaliação e a gestão dos riscos de exposição a agentes químicos, designadamente em meio ocupacional, assume uma importância decisiva no âmbito das preocupações de prevenção da doença e, parafraseando o IPCS, “*estará entre as principais prioridades na prossecução dos princípios do desenvolvimento sustentado*” (IPCS, 1999).

Em Saúde Ocupacional, o diagnóstico e a prevenção das doenças profissionais assentam, esquematicamente, em quatro principais etapas metodológicas: (1) estudo das situações de trabalho; (2) diagnóstico das situações de risco; (3) selecção dos indicadores de exposição mais pertinentes; (4) definição dos decorrentes programas de prevenção (UVA e FARIA, 2000).

A finalidade primeira da avaliação dos riscos profissionais é sempre a de os prevenir devendo, quando não possam ser eliminados, ser atenuados e o risco residual controlado (CE, 1996). Deste modo, qualquer estratégia preventiva, no contexto do binómio trabalho/doença, centra-se na exigência de avaliar os riscos, primeiro, para projectar intervenções coerentes, logo depois.

Metodologicamente importa, assim, respeitar uma abordagem sequencial, de cujos elementos essenciais se destacam as acções conducentes ao conhecimento dos fenómenos envolvidos, à caracterização do risco, à planificação das acções, à implementação de medidas e à análise dos resultados. (Figura 0.1)

A avaliação/gestão dos riscos profissionais na exposição a agentes químicos exige, desde logo, o conhecimento das especificidades de cada factor de risco em causa: as suas propriedades e características, a sua capacidade para produzir efeitos adversos no organismo (*toxicidade*), o modo como interage com o organismo (*toxicocinética* e *toxicodinâmica*), a correspondência entre os níveis absorvidos e os efeitos determinados nos indivíduos expostos (*relações dose-efeito e dose-resposta*). Mas implica, também, a caracterização qualitativa e quantitativa da forma, natureza e dimensão do contacto da substância com a população exposta, considerando todas as fontes de exposição, ocupacionais e não-ocupacionais (IPCS, 1999).

Figura 0.1: Estratégia de prevenção na exposição a agentes químicos.

A caracterização qualitativa da exposição exige, necessariamente, o estudo das situações de trabalho, por forma a ser valorizado o conjunto de elementos intervenientes que a podem influenciar. As características dos indivíduos expostos, suas capacidades físicas, seus níveis de formação, seus hábitos e estilos de vida, o tipo de tarefas desenvolvidas e exigências fisiológicas determinadas, a concomitância com outros factores de risco designadamente com repercussões ambientais, a organização do trabalho nomeadamente no que respeita a pausas e turnos, os sistemas protectivos e preventivos disponíveis, são, entre outros, elementos não marginalizáveis numa adequada identificação da exposição ao factor de risco.

Em termos de quantificação, a estratégia de prevenção dos riscos profissionais de natureza química engloba, sistematicamente, a abordagem simultânea da exposição ambiental e dos efeitos (ou respostas) por ela provocados, requerendo um claro conhecimento do tipo e significado das informações que as várias abordagens reflectem (PRISTA e UVA, 2002).

A vigilância do ambiente de trabalho e a da saúde do trabalhador são, assim, aspectos complementares duma mesma estratégia de avaliação e prevenção dos riscos,

fornecendo informações distintas que se completam, nunca devendo ser encaradas como diferentes opções para alcançar um mesmo resultado.

A Vigilância/Monitorização Ambiental visa quantificar e controlar o agente químico no ambiente de trabalho, avaliando o risco para a saúde por comparação com referências apropriadas (HOET, 1996). Baseia-se, assim, na determinação da concentração de tóxico no ambiente de trabalho (*Indicador de Dose Externa*) utilizando como critério de aceitabilidade os designados valores máximos admissíveis, que representam a *maior concentração de uma substância química a que a quase totalidade dos trabalhadores pode estar exposta, ao longo da jornada de trabalho, sem que daí resulte efeito (adverso) para a saúde* (VLE – Valores Limite de Exposição; TLV – Threshold Limit Values; OEL – Occupational Exposure Limits; MAK – Maximale Arbeitsplatz Konzentration) (BERNARD e LAUWERYS, 1989; INRS, 1996; ACGIH, 2000; UVA e FARIA, 2000).

A Vigilância/Monitorização Biológica, por seu lado, centra-se sobre o próprio indivíduo exposto. Utiliza como critérios de estudo os designados *Indicadores Biológicos*, definidos como “*toda a substância, estrutura ou processo que pode ser quantificado no organismo ou nos seus meios biológicos, que influencia ou prediz a incidência de um acontecimento ou de uma doença*” (IPCS, 2001), dos quais se reconhecem 3 diferentes tipos: (1) os *Indicadores Biológicos de Exposição* (BEI – Biological Exposure Indices; OEL-B – Occupational Exposure Limit Based on Biological Monitoring; BAT – Biologisch Arbeitsstoff Toleranzwerte), que representam a efectiva quantidade de substância absorvida pelo organismo (*Indicadores de Dose Interna*); (2) os *Indicadores Biológicos de Efeito*, que reflectem uma alteração bioquímica, reversível, causada pela absorção de uma substância tóxica, considerando-se o grau de alteração inferior ao associado a uma lesão e não-associado a um efeito patológico irreversível; (3) os *Indicadores Biológicos de Susceptibilidade* que traduzem a capacidade inata ou adquirida do indivíduo para responder de modo específico a uma substância química (HOET, 1996; IPCS, 2001; MULLER, 2001). (Quadro 0.1)

Quadro 0.1: Tipos e exemplos de indicadores da exposição a chumbo.

<i>Tipo de Indicador</i>	<i>Significado</i>	<i>Exemplo</i>
Indicador de Dose Externa	Carga externa de exposição	Chumbo no ar
Indicador Biológico de Exposição	Carga interna de exposição	Plumbémia
Indicador Biológico de Efeito	Nível de alterações (reversíveis) induzidas pelo tóxico absorvido	Protoporfirina-zinco
Indicador Biológico de Susceptibilidade	Capacidades inatas ou adquiridas de resposta ao tóxico	ALA-D ¹⁻¹ ; ALA-D ¹⁻²

A complementaridade de ambas as metodologias de vigilância assenta no facto de que o risco de desenvolvimento de efeitos adversos deriva das propriedades da substância química (tóxico) mas implica que exista exposição ao produto, ou seja, que exista contacto com ele ou que ele penetre no organismo (*HURÉ e TRIOLET, 2002*).

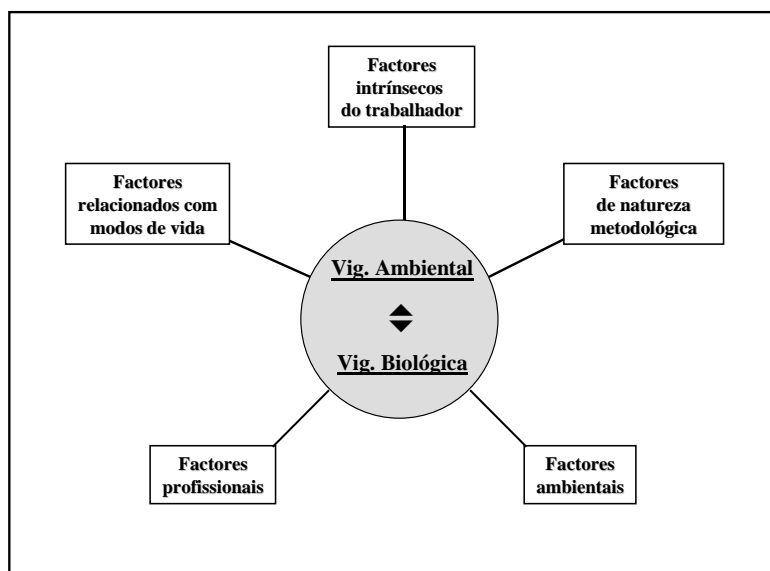
A avaliação da exposição ambiental apenas põe em evidência a exposição no local de trabalho e no estrito contexto das condições em que ela é apreciada. É uma avaliação teórica do risco, na medida em que apenas relata sobre aquilo a que o trabalhador está exposto. É uma avaliação parçelar, uma vez que apenas informa daquela exposição e em relação à fonte em estudo. Quando se está perante um risco de toxicidade local, contudo, ela será o único elemento possível de avaliação do risco.

A Vigilância Biológica, de outro modo, pronuncia-se sobre a interacção entre o tóxico e o organismo. É uma avaliação real, na medida em que mede a quantidade de tóxico que efectivamente penetrou e foi absorvido, ou o resultado (efeito) determinado por essa mesma dose, sendo influenciada pelas características do tóxico e pelas variações individuais. E reflecte a totalidade da exposição, contemplando o conjunto de fontes (ocupacionais e não-ocupacionais). É, assim, de muito maior eficácia e pertinência quando se trata de avaliar efeitos sistémicos designadamente em exposições de longa duração.

Vigilância Ambiental e Vigilância Biológica representam, portanto, informações diferentes mas complementares, reflectindo partes de uma mesma realidade que se pretende conhecer – os riscos resultantes da interacção entre o agente químico presente e os trabalhadores a ele expostos.

Numa estratégia de prevenção dos riscos profissionais de natureza química, importará colher as diversas informações e saber analisá-las no contexto da realidade presente e na dimensão do real valor de cada uma delas. E deverá ter-se em conta que existem factores susceptíveis de evidenciarem discordâncias entre os resultados da vigilância ambiental e os derivados da vigilância biológica: (1) factores intrínsecos ao trabalhador (constituição física, alimentação, actividade enzimática, sexo, idade, doenças, medicação, ...); (2) factores profissionais (carga de trabalho física, variações na exposição, diversidade de fontes de exposição, temperatura e humidade nos locais de trabalho, exposições múltiplas,...); (3) factores ambientais (poluição ambiental e contaminação de alimentos e água nas zonas de residência); (4) factores relacionados com modos de vida (actividades extra-profissionais, higiene pessoal, hábitos de vida e de trabalho, outras exposições domésticas e de lazer); (5) factores de natureza metodológica (contaminação dos produtos colhidos para análise, má conservação dos produtos a analisar, variações dos métodos analíticos) (*SCHNEIDER e BRONDEAU, 1999*). (Figura 0.2)

Figura 0.2: Vigilância ambiental e biológica: tipos de factores indutores de discordância.



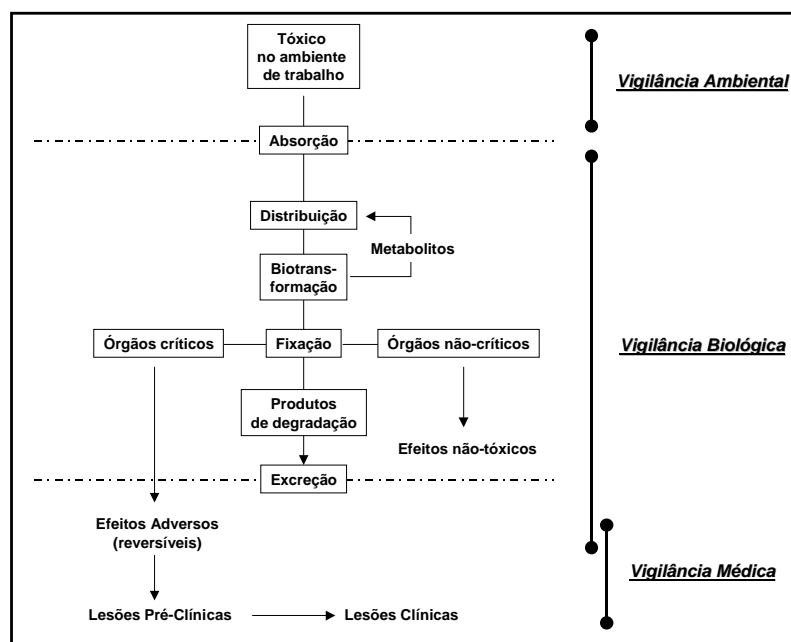
A vigilância da saúde dos trabalhadores expostos a agentes químicos requer, assim, as duas abordagens referidas — a Vigilância Ambiental e a Vigilância Biológica. Mas ficaria amputada e inconsequente se não completada por acções de Vigilância Médica, esta entendida como o conjunto de avaliações médico-fisiológicas periódicas, sistemáticas e repetidas dos trabalhadores expostos, com o objectivo de proteger a saúde e prevenir as doenças “relacionadas” com o trabalho (HOET, 1996). (Figura 0.3)

Esta vigilância, centrada na identificação dos sinais precoces de doença, complementa as duas precedentes, permitindo despistar os casos de hipersusceptibilidade e detectar eventuais falhas nas medidas preventivas (BERNARD e LAUWERYS, 1989).

Para o Médico do Trabalho, contudo, as acções de Vigilância Biológica e de Vigilância Médica deverão ser entendidas apenas como componentes de um processo desejavelmente contínuo, que pode englobar desde a quantificação do agente químico ou seus metabolitos no organismo até à pesquisa de sinais precoces de doença (HOET, 1996).

O papel da Vigilância Biológica na avaliação/gestão da exposição a agentes químicos adquire, deste modo, um particular relevo.

Figura 0.3: Representação das incidências dos tipos de vigilância na exposição a agentes químicos.



(Adaptado de Lauwerys, 1996)

De facto, a utilização dos Indicadores Biológicos, quando possível e nos seus diversos tipos, representa, comparativamente com os dados da Vigilância Ambiental, um conjunto de informações de acrescido valor e significado para a interpretação das reais interações entre um agente químico e os trabalhadores a ele expostos: (1) reflectem a totalidade da exposição a partir de todas as fontes e a absorção através de todas as vias, isto é, informam sobre a exposição e a impregnação; (2) indiciam sobre a exposição recente e a acumulada; (3) podem determinar-se “a posteriori”, facto importante em particular no caso dos incidentes; (4) representam efeitos na fase pré-patológica; (5) permitem apreciar a validade das medidas preventivas; (6) a sua quantificação é, geralmente, mais rápida e económica (BERNARD e LAUWERYS, 1989; SCHNEIDER e BRONDEAU, 1999; MULLER, 2001).

A exposição a um agente químico a concentrações inferiores aos limites considerados admissíveis não invalida que alguns dos indivíduos expostos possam apresentar respostas de intensidade acrescida, efeitos adversos não-esperados ou agravamento de situações pré-existent.

Tal aspecto, a não ser tido em conta, colocaria um indeterminado número de trabalhadores em condições de diminuída protecção face aos riscos inerentes a essa

exposição. E ao Médico do Trabalho compete avaliar a extensão em que tais trabalhadores requerem protecção adicional (ACGIH, 2000).

Deste modo, a Vigilância Biológica deve ser assumida pelos Médicos do Trabalho (MULLER, 2001) como instrumento fundamental (e até primeiro) nos programas de prevenção dos efeitos adversos da exposição profissional a agentes químicos, o que inclui a assunção de que, sempre que tecnicamente possível, os Indicadores Biológicos devem ser privilegiados no estudo das capacidades fisiológicas de resposta à agressão química e da evolução das reacções de adaptação ou de desajuste do organismo face à absorção dos tóxicos.

No vasto contexto dos agentes químicos, o Chumbo é das substâncias há mais tempo utilizadas e trabalhadas pelo homem. E ancestral é, também, o reconhecimento da sua capacidade de determinar efeitos adversos para a saúde humana.

O Saturnismo (intoxicação pelo chumbo e seus compostos), que chegou a ser considerado como bem conhecido e em vias de extinção, coloca hoje difíceis problemas de Saúde Pública. Uma reavaliação determinada por novos conhecimentos epidemiológicos, etiológicos e semiológicos, fundamenta novos limiares de toxicidade, mais baixos dos que eram admitidos, conduzindo a exigências de reformulação das necessárias estratégias de prevenção (DUC, KAMINSKY e KLEIN, 1994).

A actualidade do assunto e o interesse que desperta na comunidade científica estão patentes na elevada produção de textos, sequentes a trabalhos de investigação, que se vêm registando. A título de exemplo atente-se que nos últimos anos foram elaboradas várias e importantes revisões acerca da problemática da exposição ao chumbo e seus efeitos sobre a saúde humana: ATSDR (1992), CEC (1993), DAVIDSON, (1994), IPCS (1995), TUCKER (2001).

Na perspectiva da Saúde Ocupacional o trabalho com exposição a chumbo exige uma abordagem específica dentro do enquadramento geral da vigilância de saúde na exposição profissional a agentes químicos. E a natureza preventiva (e promotiva) do seu propósito reclama que a atenção se centre sobre o Risco (entendido como a probabilidade de ocorrência de doença) e não sobre a Doença em si mesma.

A avaliação/gestão do risco de saturnismo é, assim, uma tarefa essencialmente do Médico do Trabalho, que deve apoiar o planeamento de acções e elaborar as interpretações com base no conhecimento das características do tóxico e da exposição, das suas relações de interacção com o organismo e dos potenciais efeitos adversos que determina no organismo.

O presente estudo procura contribuir para o conhecimento da utilização dos Indicadores Biológicos na avaliação/gestão da exposição ao chumbo, designadamente apreciando o comportamento da protoporfirina-zinco (PPZ), indicador até ao presente ainda não utilizado em Portugal.

A abordagem desenvolvida centrou-se nos *compostos inorgânicos de chumbo* e, necessariamente, sobre a problemática da *exposição de carácter profissional* e a *prevenção dos seus efeitos*, o que, sem prejuízo de referências julgadas pertinentes, deixa de lado questões relativas aos compostos orgânicos do chumbo (chumbo tetraetil e chumbo tetrametil), à exposição ambiental geral, aos efeitos particulares sobre a criança e à terapêutica da intoxicação.

CAPÍTULO I

EXPOSIÇÃO PROFISSIONAL a CHUMBO

1.

Exposição Geral e Profissional a Chumbo

O chumbo é um metal de ocorrência natural, cujos níveis nos diversos ecossistemas resultam, principalmente, das actividades antropogénicas de natureza doméstica e industrial.

Não sofrendo nenhum processo de eliminação natural, a sua capacidade poluente é assinalável, sendo reconhecível no ar, nos solos e nas águas, a partir do que penetra nas plantas e animais. Representa, assim, uma fonte de exposição permanente para o homem, o que é demonstrável pela sua constante presença no organismo humano, embora se lhe não reconheça qualquer tipo de função fisiológica.

Desde há muito utilizado pelo homem, são actualmente inúmeras as suas aplicações, de que se destacam a produção de acumuladores eléctricos, de laminados e de pigmentos e ainda o fabrico de munições e de ligas diversas.

A exposição profissional ao chumbo é, contudo, uma realidade muito mais vasta do que a relacionada com a sua extracção ou com as clássicas situações onde desempenha um papel de matéria-prima. Indústrias de vidros e de plásticos, construção civil, manutenção e reparação automóvel e de navios, fabrico de tintas, indústrias electrónicas, fundições e actividades de soldadura são, entre outras, situações onde, em maior ou menor escala, por vezes mesmo sem que lhe seja atribuída relevância, a exposição profissional a chumbo é uma realidade a ter em conta.

O trabalhador exposto é, em primeiro lugar, elemento integrante da comunidade em que se insere. Sofre, desse modo, da exposição geral de qualquer outro membro dessa mesma comunidade e representa, ao mesmo tempo, um potencial factor de exposição para terceiros.

Para o estudo da exposição profissional ao chumbo, assim, não é displicente o conhecimento sobre o metal e suas características, as suas relações com o meio ambiente e a amplitude da sua utilização pelo homem.

1.1 Características físicas e químicas do chumbo e seus compostos

O chumbo (símbolo químico Pb) está referenciado no grupo IV-A (metais) da Tabela de Classificação Periódica dos Elementos, tendo o número atómico 82 e uma massa atómica relativa de 207,19.

É um metal de cor cinzenta azulada, dúctil e macio, com uma densidade de 11,34 e dureza 1. Funde à temperatura de 327,5 °C e atinge o ponto de ebulição aos 1.740° C, originando-se a formação de vapores a partir dos 450°C.

Tem um alto grau de resistência aos ácidos fortes, dissolvendo-se na presença do ácido nítrico diluído, do ácido sulfúrico concentrado quente e dos ácidos orgânicos (ácido acético, alimentos ácidos, ...). A sua solubilidade na água varia em função das características desta, nomeadamente o pH e a temperatura. (Quadro I.2)

Quadro I.2: Características físicas e químicas do chumbo.

Símbolo Químico	Pb
Nº Atómico	82
Peso Atómico	207,19
Densidade	11,34
Dureza	1
Ponto de Fusão	327,5 °C
Ponto de Ebulição	1.740 °C
Formação de Vapores	> 450 °C
Solubilidade	HNO ₃ ; H ₂ SO ₄ concentrado quente; ácidos orgânicos; água quente; glicerina; álcool
Factores de Conversão	1 µg/dL = 0,048 µmol/L 1 µmol/L = 20,7 µg/dL

(Fontes: Partington, 1944; IPCS, 1995)

O chumbo tem um fraco poder condutor da electricidade e baixa resistência à tracção mecânica, mas resiste fortemente à corrosão e é um bom isolante das ondas sonoras e das radiações ionizantes.

Quimicamente pode formar dois tipos de compostos: os sais plumbosos, nos quais é bivalente e forma o ião Pb²⁺; e os compostos plúmbicos, covalentes, menos estáveis, nos quais é tetravalente (PARTINGTON, 1944).

São múltiplas e diversas as aplicações dadas aos compostos de chumbo, as quais derivam das suas diferentes características e propriedades físicas e químicas. (Quadro I.3)

Quadro I.3: Características físicas e químicas de alguns compostos de chumbo.

<i>Designação</i>	<i>Sinónimo</i>	<i>Fórmula</i>	<i>Peso Molecular</i>	<i>P. de Fusão (°C)</i>	<i>Solubilidade</i>
Acetato		$\text{Pb}(\text{CH}_3\text{OO})_2$	325,28	280	
Carbonato	Cerrusite	PbCO_3	267,20	315	ácidos; álcalis; água quente
Clorato		$\text{Pb}(\text{ClO}_3)_2$	374,09	230	álcool
Cloreto	Cotunite	PbCl_2	278,10	501	sais de NH_4 ; HCl diluído; NH_3 ; água quente
Nitrato		$\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$	331,20	470	álcool; NH_3 ; água quente
Ortofosfato		$\text{Pb}_3(\text{PO}_4)_2$	811,51	1.014	álcalis; HNO_3
Oxalato		$\text{Pb}(\text{COO})_2$	295,21	300	HNO_3
Dióxido	Platnerite	PbO_2	239,19	290	HCl diluído; ácido acético
Monóxido	Litargírio; massicot	PbO	223,19	888	HNO_3 diluído; ácido acético
Sulfato	Anglessite	PbSO_4	303,25	1.170	sais de NH_4 ; H_2SO_4 concentrado
Sulfureto	Galena	PbS	239,25	1.114	ácidos

(Adaptado de IPCS, 1995)

1.2 Ocorrência natural

Ocorrendo naturalmente na crosta terrestre (10 a 20 mg/kg), o chumbo representa cerca de 0,002% da sua constituição (IPCS, 1995; GONÇALVES, 1997).

Raramente se encontra na forma elementar, sendo um constituinte de diversos minerais. De todos, a galena constitui a mais importante fonte primária de chumbo, ocorrendo principalmente em depósitos associada ao zinco. São ainda relevantes os depósitos de chumbo em conjunto com a prata e o cobre e, embora em reduzidas quantidades, em associações minerais com outros metais como o ouro, o bismuto, o antimónio, o arsénio, o cádmio, o gálio, o tálio, o germânio e o telúrio (IPCS, 1995).

De acordo com os dados do International Lead and Zinc Study Group (ILZSG), a extracção mineira de chumbo tem-se mantido nos últimos anos na ordem das 3 mil

milhares de toneladas anuais, respondendo o continente americano, principal sede desta actividade, por cerca de 35% daquele montante (ILZSG, 2002). (Quadro I.4)

Quadro I.4: Produção mineira de chumbo.

<i>Continente</i>	<i>1999</i>	<i>2000</i>	<i>2001</i>
África	179	178	150
América	1.111	1.061	1.070
Ásia	688	806	726
Europa	361	362	325
Oceânia	633	650	714
TOTAL MUNDIAL	2.972	3.057	2.985

(unidades: 10³ toneladas)

(Fonte: ILZSG, 2002)

1.3 Presença do chumbo nos ecossistemas

A ampla utilização deste metal e a inexistência de um processo de eliminação natural provocam a sua acumulação nos ecossistemas criando uma poluição disseminada, facto que conduziu a que a OMS o tenha incluído em 1985 (junto com outros metais como o mercúrio e o cádmio) no Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (PNUMA) (MARQUÉS MARQUÉS, 1993).

Embora a desagregação natural de minerais e as emissões gasosas das actividades vulcânicas estejam implicadas na contaminação dos vários ecossistemas pelo chumbo, a principal causa desta tem origem nas actividades antropogénicas, quer domésticas quer industriais. Destas resulta a libertação de quantidades apreciáveis de chumbo para o ar mas, também, uma importante produção de resíduos que, pelo menos parcialmente, são depositados em parques de sucata e lixeiras, contaminando solos e lençóis de água (GONÇALVES, 1997).

Este considerável impacto ambiental provocado pelas actividades antropogénicas foi, designadamente, assinalado por GRANDJEAN e JORGENSEN, que compararam as concentrações de chumbo nos dentes de esqueletos com 5.000 anos e com 500 anos com os verificados na actualidade e concluíram que os dentes “modernos” possuíam teores de chumbo 10 a 100 vezes superiores (GRANDJEAN e JORGENSEN, 1990).

As emissões de chumbo para a atmosfera revestem-se de particular importância, uma vez que esta constitui o recipiente inicial para a maioria do chumbo libertado para o meio ambiente (ATSDR, 1992). As suas partículas tendem a depositar-se nas proximidades das fontes de emissão mas, está comprovado que uma percentagem considerável é transportada à distância, processo cuja expressão depende muito das características geomorfológicas e atmosféricas de cada zona (CEC, 1993). De facto, as concentrações de chumbo no ar ambiente variam muito, desde os $7,6 \times 10^{-5} \mu\text{g}/\text{m}^3$ detectados em áreas isoladas como a Antárctica, referidos por MAENHAUT et al. (1979), aos mais de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ perto de fontes de emissão, como as fundições, identificados por ELIAS (1985), passando por uma média anual inferior a $1,0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ nas áreas urbanas monitorizadas (ATSDR, 1992; IPCS, 1995).

O chumbo veiculado pelo ar é transportado à distância e, por fenómenos de precipitação e turbulência atmosférica, bem como por acção da gravidade, acaba por se depositar. Solos e lençóis de águas recolhem, assim, uma quantidade considerável daqueles sedimentos.

São os oceanos, contudo, os principais reservatórios de chumbo, na medida em que o recebem quer directamente da atmosfera, quer dos resíduos transportados pelos cursos de água, fixando-o nos seus sedimentos e funcionando, assim, como um sistema depurador (GONÇALVES, 1997).

Os dados sobre as águas oceânicas indicam fracos níveis concentracionais nas zonas não directamente afectadas por fontes de chumbo. PATTERSON (1983), por exemplo, constatou que nas águas do Oceano Pacífico, onde os fluxos anuais de chumbo transportado pelo vento se situavam em $3\text{mg}/\text{cm}^2$, as concentrações de chumbo na água eram de $3,5 \text{ ng}/\text{L}$ à superfície e de $0,9 \text{ ng}/\text{L}$ a mais de 2.500 metros de profundidade, enquanto que no Atlântico, onde os mesmos fluxos eram de $170 \text{ mg}/\text{cm}^2$, os valores atingiam $34 \text{ ng}/\text{L}$ e $5 \text{ ng}/\text{L}$, respectivamente (IPCS, 1995).

De acordo com os dados do Global Environmental Monitoring System (GEMS) de 1985, referidos pelo IPCS, as concentrações de chumbo nos solos variam numa escala entre 10 e $70 \text{ mg}/\text{kg}$ (IPCS, 1995).

Na maioria dos solos, o teor em chumbo é função da taxa de deposição a partir da atmosfera. Contudo, e naturalmente, a quantidade de chumbo presente nos solos (e nas águas) depende de factores diversos, designadamente do seu pH e do seu teor em matérias orgânicas.

Os solos ácidos favorecem a solubilização do chumbo e a sua filtração a partir da fase sólida, tendo, por isso, tendência a uma menor concentração do metal. Algumas moléculas orgânicas, por seu lado, podem agir como quelantes, levando à sua

precipitação. Em solos com um pH de 5 (ou superior) e um teor de 5% de matéria orgânica, por exemplo, as partículas de chumbo tendem a ficar retidas numa camada superficial de até 5cm. Se o pH for superior (6 a 8) e elevado o teor em matérias orgânicas, formam-se complexos insolúveis que tendem a permanecer no local. A um pH inferior (4 a 6), os complexos orgânicos tornam-se solúveis e são filtrados para o exterior ou captados pelas plantas (ATSDR, 1992; IPCS, 1995).

A proximidade de unidades mineiras ou industriais relacionadas com o chumbo igualmente influencia a sua quantidade nos solos.

SCHALSCHA et al. (1983), num estudo citado pela Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), verificaram que, em amostras de solo colhidas a 5 cm de profundidade e a 300 m de distância de uma unidade de fabrico de baterias de automóveis, as concentrações de chumbo decresceram de 117 µg/g para 1 µg/g, no espaço de um ano após a cessação da sua actividade (ATSDR, 1992).

Segundo a Environmental Protection Agency (EPA), contudo, as concentrações de chumbo não se confinam à envolvente das fontes de emissão. São usualmente mais altas num raio de 3 km a partir da fonte mas, estudos diversos como os de DJURIC et al. (1971), KERIN (1973) e LANDRIGAN et al. (1975) revelaram contaminações a distâncias até 10 km (IPCS, 1995).

Também a proximidade dos aglomerados urbanos e das vias de comunicação rodoviária influencia a quantidade de chumbo nos solos, designadamente por virtude das emissões a partir dos combustíveis, sendo tanto maior quanto mais próximos daqueles.

Estudos efectuados por MIELKE et al. revelaram que, em 1981, os níveis de chumbo no solo no interior da capital do estado do Minnesota (St. Paul/Minneapolis) eram da ordem dos 420 µg/g, cerca de 60 vezes superiores aos encontrados nas zonas rurais do mesmo estado (cerca de 7 µg/g) e sendo 95% desta diferença atribuída, pelos autores, à contaminação proveniente da utilização de combustíveis com chumbo (ATSDR, 1992).

A utilização de tintas contendo chumbo, no exterior dos edifícios, é igualmente fonte de contaminação dos solos, pela lixiviação das tintas das paredes por efeito das intempéries (GONÇALVES, 1997). Segundo dados da EPA, de 1986, solos adjacentes a edifícios pintados com tintas contendo chumbo podem ter níveis deste metal superiores a 10 µg/g (ATSDR, 1992).

Também a biota é sensível à presença do chumbo.

As plantas contêm chumbo que recebem por duas vias: deposição nas superfícies externas, através do ar, e absorção a partir dos solos e das águas.

As maiores concentrações verificam-se nas raízes, enquanto os mais baixos teores se registam nas sementes e nos frutos. Além disso, tem-se verificado que as folhas de vegetais cultivados em zonas próximas de áreas urbanas apresentam consideráveis teores em chumbo (IPCS, 1995).

DAVIES e THORNTON (1989) encontraram uma relação linear entre o teor de chumbo nas plantas e as concentrações do metal existentes no solo circundante. E LISK (1972) verificou que a utilização agrícola de produtos químicos contendo chumbo (como o fertilizante superfosfato) favorece esta contaminação (IPCS, 1995).

As plantas são, ainda, contamináveis pela utilização de águas de esgotos para rega dos solos agrícolas. A concentração de chumbo nas lamas de esgotos é, em geral, inferior a 1 g/kg mas, CHANEY et al. (1984) detectaram níveis até 26 g/kg. Já anteriormente, aliás, BECKETT (1979) havia verificado que solos cujas concentrações de chumbo eram de 47 g/kg, após vários anos de rega com águas desta natureza continham teores de 425 mg/kg (IPCS, 1995).

1.4 Exposição humana ao chumbo

Da grande e diversa utilização do chumbo na era industrial resultou um generalizado aumento dos seus níveis nos vários ecossistemas e, em tal dimensão, que actualmente nenhum grupo populacional, mesmo residindo em áreas rurais isoladas, pode ser considerado em absoluto como não-exposto (CEC, 1993).

É através da contaminação dos vários ecossistemas que o chumbo, principalmente por via respiratória e por via digestiva, penetra no organismo.

Embora se desconheça qualquer tipo de função fisiológica atribuível ao chumbo, ele existe sempre em alguma quantidade no organismo humano (MARQUÉS MARQUÉS, 1993). De acordo com a Comissão Europeia (CEC, 1993):

- o nível médio de chumbo no sangue (plumbémia), na população em geral, tende a situar-se entre 5 e 15 µg/dL;
- os níveis de plumbémia diferem substancialmente entre os vários países e mesmo entre áreas diferentes num mesmo país;
- existem diferenças entre grupos populacionais particulares, quando considerados por sexo, idade e hábitos pessoais.

A absorção média diária de chumbo, pelo organismo humano, poderá ser estimada através dos níveis do metal no ar inalado, bem como dos presentes na água e na dieta. (Quadro I.5)

Tal exercício apresenta, contudo, grandes dificuldades quer de natureza geográfica quer de natureza temporal, pelo que será sempre preferível a opção pelo total das exposições.

Quadro I.5: Estimativa da absorção diária de chumbo em adultos a partir do ar, alimentos e água.

[Pb] média no ar µg/m³	Ar ^{a)} µg/dia	Alimentos ^{b)} µg/dia	Água ^{c)} µg/dia	Total Absorvido µg/dia
0,3	2,4	10	2	14,4
0,5	4,0	10	2	16,0
1,0	8,0	10	2	20
2,0	16,0	10	2	28

a) Volume respiratório considerado de 20 m³/dia e absorção respiratória de 40%

b) Ingestão de 100 µg/dia e absorção de 10%

c) Concentração de chumbo de 20 µg/L, consumo de 1 L/dia e absorção de 10%

(Adaptado de IPCS, 1995)

Quase todo o chumbo existente no ar se encontra em partículas com diâmetro inferior a 1 µm, a maior parte das quais na forma de compostos inorgânicos (IPCS, 1995). São dimensões suficientemente pequenas para gerarem uma elevada probabilidade de as partículas alcançarem o território alveolar e, por esse motivo, com grande potencial de serem absorvidas.

As concentrações atmosféricas de chumbo mais elevadas encontram-se nos locais onde existe actividade industrial ou mineira e nas zonas de tráfego mais intenso e concentrado, neste caso por via dos gases de escape dos motores alimentados por gasolinas com chumbo (tetraetil e tetrametil). Consequentemente, tais áreas representam uma maior exposição ao metal e, portanto, um maior risco da sua absorção.

Verificaram-no, por exemplo, COHEN et al., ao compararem as plumbémias de crianças até aos 4 anos de idade residindo numa área urbana (272) e numa área rural (232). Constataram uma diferença significativa ($p < 0,05$) nos dois valores médios (32,7 µg/dL e 22,8 µg/dL respectivamente) e que os valores superiores ao limite na altura estabelecido (40 µg/dL) eram de 23% e 9% em cada caso (COHEN et al., 1973).

No mesmo sentido concluíram COOK et al. após estudarem a exposição de crianças dos 6 meses aos 6 anos de idade numa cidade do Estado do Colorado (Leadville) situada numa zona de minas e fundições de chumbo. Verificaram que 40,7% das crianças estudadas tinham plumbémias superiores ao limite de 10 µg/dL estabelecido pelos Centers for Disease Control and Prevention (CDC), em contraste com outras regiões do mesmo Estado, sem unidades mineiras ou fabris, onde a mesma taxa não ultrapassava os 9% (COOK et al., 1993).

Recentemente, CUNEY et al. analisaram os resultados de plumbémias efectuadas em militares franceses destacados numa região do Kosovo (Mitrovica). No local, um complexo industrial de metais não-ferrosos que havia cessado o funcionamento em virtude dos acontecimentos militares, foi reactivado no período de Junho a Agosto de 2000. Os autores verificaram, no grupo de indivíduos estudado, que as taxas de Pb-S> 20 µg/dL eram de 32% entre Fevereiro e Julho, subiram para 55% em Agosto e Setembro e, de Outubro a Janeiro de 2001, decresceram para 2% (CUNEY et al., 2002).

Nos últimos anos, nos países desenvolvidos, em virtude de disposições legais tomadas, a diminuição acentuada da utilização dos combustíveis com chumbo tem contribuído para um elevado decréscimo dos níveis atmosféricos deste metal (ATSDR, 1997), com a consequente diminuição dos índices de chumbo habituais nos habitantes dessas regiões.

Nos Estados Unidos, os níveis de chumbo no sangue da população em geral decaíram, entre 1976 e 1980, cerca de 37%, sendo tal redução atribuída à alteração na utilização de combustíveis com chumbo, com base na verificação de uma correlação altamente significativa ($p < 0,001$) entre as plumbémias e os níveis de chumbo nas gasolinas (ANNEST et al., 1983).

Segundo os dados do Co-operative Programme for Monitoring and Evaluation of the Long Range Transmission of Air Pollutants in Europe (EMEP), a emissão de chumbo para a atmosfera, na Europa dos 15, decresceu de perto de 19 mil toneladas/ano em 1990, para menos de 3 mil em 1998 (EMEP, 2002) e, de acordo com o ILZSG, tal diminuição tem como principal origem a introdução da gasolina sem chumbo (ILZSG, 2001, citado por TUCKER et al., 2001).

Diversos autores, contudo, reclamam a atenção para outros factores, como os relacionados com a produção e o controlo alimentares e as alterações nas condições gerais de vida. De tal são exemplo estudos citados pela Comissão Europeia (CE), como os de ELWOOD (1981), no Reino Unido, que enfatiza a discrepância entre a diminuição em 60% da utilização de gasolina com chumbo e o correspondente decréscimo dos níveis de plumbémia em apenas 5 a 10%, ou os de MILLAR e COONEY (1982), na Nova Zelândia, que detectaram decréscimos dos níveis de plumbémia em cerca de 4 a 5% por ano, sem que tenha havido qualquer alteração na composição da gasolina utilizada no mesmo período (CEC, 1993).

ARNETZ e NICOLICH (1990), ainda citados pela CE, confirmaram a existência de uma correlação positiva entre a utilização de gasolina contendo chumbo e os níveis de plumbémia na população, mas determinaram que o grau de influência da primeira sobre a variação dos segundos não ultrapassava os 34%, sugerindo haver outros factores de igual modo correlacionados com a plumbémia, designadamente a área de residência, os hábitos de vida (como o consumo de tabaco, de álcool e de café) e a idade (CEC, 1993).

No interior das habitações, a quantidade de chumbo no ar é naturalmente influenciada pelos níveis existentes no ar ambiente exterior contíguo. Alguns estudos, efectuados em habitações pintadas com tintas sem chumbo, identificaram uma elevada correlação entre concentrações de chumbo dentro e fora dos edifícios, sendo os valores no interior cerca de 60% dos registados no exterior (DAVIES *et al.*, 1987 e DIEMEL *et al.*, 1987, citados por IPCS, 1995).

Mas o teor em chumbo das tintas utilizadas para a pintura das habitações (situação comum até pelo menos à década de 70) pode, igualmente, ser fonte de contaminação do ambiente interior. O risco parece ser de considerar quando a quantidade de chumbo excede os 0,5 mg/cm² e se deteriora a superfície pintada (SMITH, KJELLSTRÖM e HICKS, 1991).

A concentração do chumbo na água é muito variável.

Embora seja genericamente assumido que os teores de chumbo existentes na água de consumo não são significativos, em águas de baixo pH podem libertar-se quantidades substanciais de chumbo a partir das canalizações e soldas, constituindo estas, assim, a maior fonte de contaminação destas águas (IPCS, 1995).

A substituição do chumbo nas redes de abastecimento de água dos edifícios, por outro tipo de materiais, permitiu diminuir o risco desta contaminação. Contudo, LEE *et al.* (1989), citados pela ATSDR, detectaram significativas quantidades de chumbo em 1.484 amostras de água colhidas de canalizações em cobre, tubo galvanizado e plástico, sem soldaduras de chumbo, atribuindo o facto a uma libertação de chumbo a partir das ligas dos componentes das torneiras (ATSDR, 1992).

Através da cadeia alimentar o chumbo passa das plantas e águas para os animais; das plantas, águas e animais para o homem.

Segundo o IPCS, alimentos e bebidas constituem a maior fonte de exposição não-profissional ao chumbo (IPCS, 1995), sendo a sequente absorção, necessariamente, função dos teores neles presentes. (Quadro I.6)

Quadro I.6: Níveis de chumbo em alimentos.

Alimento	[Pb] - µg/Kg
Bebidas enlatadas	2000
Comida enlatada	200
Peixe	100
Cereais	60
Raízes e tubérculos	50
Frutos	50
Vegetais	50
Carne	50
Leguminosas	40
Oleaginosas	40
Ervas e especiarias	30
Gorduras e óleos vegetais	20
Ovos	20
Miúdos	20
Mariscos	20
Água	20

(Adaptado de Galal-Gorchev, 1991; Fonte: IPCS, 1995)

As quantidades de chumbo nos alimentos (de origem animal ou vegetal) variam de região para região em função dos níveis de contaminação local. Contudo, outros factores, designadamente os relacionados com os materiais e as condições de embalagem e confecção, podem influenciar de modo significativo a exposição a este nível.

O vidro de muitos recipientes de cerâmica, ou barro, contém óxido de chumbo que, em determinadas condições relacionadas com a manufatura da loiça, a temperatura e a duração do contacto com os alimentos e a própria acidez destes, se liberta e os contamina.

ACRA et al. investigaram recipientes deste tipo fabricados, segundo diferentes processos, no Médio Oriente (onde a acidez da alimentação tradicional se deve essencialmente ao uso de limão e vinagre). Concluíram que a extracção de chumbo provocada pelo ácido acético era em média de 97,67 mg/L nos recipientes em que o vidro era aplicado manualmente e em deficientes condições de controlo, contra uma média de 3,82 mg/L nos que eram fabricados segundo processos tecnológicos mais modernos e adequados (ACRA et al. 1981).

Em Portugal, um estudo efectuado pelo Instituto de Defesa do Consumidor, citado por GONÇALVES, revelou que em 124 peças de barro vidrado analisadas apenas 30% se encontravam dentro dos limites fixados pelas Normas Portuguesas que regulamentam esta situação (NP 2098 e NP 2099), encontrando-se casos em que as quantidades de chumbo libertado eram 1.000 vezes superiores aos limites estabelecidos (GONÇALVES, 1997).

Outra fonte de potencial contaminação reside nas embalagens (de papel ou de cartão) impressas que envolvem alguns alimentos. HEICHEL et al. estudaram diversos tipos de papel utilizado com esta finalidade e concluíram que os teores de chumbo no interior ou à superfície dos alimentos se situavam entre 2 e 10.000 ppm, eram superiores nas embalagens com caracteres impressos e variavam com a quantidade de impressão e a cor das tintas utilizadas (HEICHEL, HANKIN e BOTSFORD, 1974).

Vários processos contribuem para a absorção de chumbo através da ingestão de bebidas alcoólicas, designadamente a contaminação dos solos de vinhas por fertilizantes ou pesticidas com arseniato de chumbo e as soldas efectuadas com chumbo em pipas de armazenagem e nas cápsulas dos recipientes (IPCS, 1995). Além disso, alguns tipos de recipientes utilizados para armazenar ou servir bebidas podem conter chumbo que, em certas condições, se pode libertar e contaminar o respectivo conteúdo.

APPEL et al. determinaram a quantidade de chumbo libertado em frascos de decantação com diversos tipos de bebidas alcoólicas. Constataram que se libertavam elevadas quantidades do metal (100 a 1.800 µg/dL) e que essa libertação era tanto maior quanto menor o pH do líquido contido e maior o tempo de manutenção nos frascos, concluindo que a utilização deste tipo de recipientes coloca riscos para a saúde (APPEL et al., 1992).

A título de exemplo refira-se que, no Serviço de Medicina II dos Hospitais da Universidade de Coimbra, foram diagnosticados, nos anos 80, pelo menos 5 casos de intoxicação por chumbo, comprovadamente com base na ingestão de vinho armazenado em jarros de barro vidrado (ALEXANDRINO et al., 1986; AFONSO et al., 1989).

Ainda no contexto da influência dos hábitos de vida na exposição a chumbo, cabe uma palavra ao consumo de tabaco.

Segundo a ATSDR, a concentração de chumbo nos cigarros varia de 2,5 a 12,2 µg/unidade. Entre 2 a 6% desta quantidade é inalada com o consumo do cigarro (ATSDR, 1992), ficando o restante nas cinzas e no fumo expelido (IPCS, 1995). Esta última porção contribui, assim, para o teor em chumbo no ar do interior dos edifícios.

O tipo de influência do consumo de cigarros na absorção de chumbo pode apreciar-se num estudo de CHIA, et al. que detectaram, em trabalhadores expostos a chumbo, com plumbémias progressivamente decrescentes durante 7 anos, que os níveis nos fumadores

eram sempre maiores que nos não-fumadores e que a diminuição era mais acentuada nos que, entretanto, deixavam de fumar (CHIA, CHIA e JEYARATNAM, 1991).

Importa, ainda, fazer uma particular referência à exposição das crianças que, em comparação com o adulto, apresentam uma maior vulnerabilidade ao risco de intoxicação pelo chumbo.

Vários tipos de factores contribuem para esta particular preocupação: (1) nos primeiros anos de vida, na fase em que as actividades “mão-boca” são importantes, o risco de aporte de partículas de chumbo por via oral é francamente acrescido; (2) a taxa de absorção intestinal de chumbo é da ordem dos 50% da quantidade deglutida, enquanto no adulto ronda apenas os 10%; (3) para uma mesma dose de impregnação, os efeitos tóxicos do chumbo são mais importantes e severos na criança, designadamente pelo potencial de compromisso do desenvolvimento cerebral (reflectindo-se por atraso intelectual, dificuldades de aprendizagem, perturbações psico-motoras e diminuição do crescimento); (4) finalmente, dado que o chumbo passa a barreira placentar, a intoxicação pode ter lugar ainda durante o desenvolvimento intra-uterino (FRANCE, 2001).

Em 1992 a ATSDR estimava existirem mais de 1,2 milhões de crianças com menos de 6 anos de idade com valores de plumbémia superiores a 15 µg/dL e 188 mil acima dos 25 µg/dL, em resultado, designadamente, de viverem em habitações deterioradas e pintadas com tintas contendo chumbo. Com base nos estudos de CHARNEY et al. (1980) e BORNSCHEIN et al. (1986), aquela Agência concluía que a ingestão de poeiras contendo chumbo, pelas crianças, ocorre normalmente pelos hábitos repetitivos de levar à boca as mãos, os brinquedos e a comida conspurcados com chumbo (ATSDR, 1992).

Em Paris, ALFARO et al. estudaram 512 crianças, de idades entre 1 e 3 anos, consultadas em centros de protecção materno-infantil, concluindo que 1 em cada 10 crianças requeriam tratamento individual de acordo com os critérios dos CDC (valor igual ou superior a 15 µg/dL) (ALFARO et al., 1993).

Entre nós, em estudo realizado sobre 240 crianças de infantários da área do Porto, GONÇALVES constatou que 86,3% tinham valores de plumbémia superiores a 10 µg/dL (valor considerado limite pelos CDC), havendo uma associação altamente significativa com os hábitos tabágicos da mãe, a profissão do pai, os hábitos de higiene da criança e os hábitos de “pica” (GONÇALVES, 1997).

E nos Estados Unidos um recente estudo identifica que a intoxicação por chumbo afecta actualmente cerca de 1 em cada 20 crianças (GODWIN et al., 1999).

1.5 Utilização do chumbo pelo homem

A utilização do chumbo pelo homem é muito antiga e aumentou progressivamente ao longo dos tempos.

No Antigo Testamento (Job, 19:23-25) existe referência à utilização do chumbo para a construção de placas destinadas a gravar mensagens escritas e nas Idades do Bronze e do Ferro já era utilizado, directamente ou como constituinte de ligas, para o fabrico de pequenos objectos, de vasos e urnas destinadas a cinzas e órgãos dos mortos, bem como para apetrechos de caça e de defesa (GONÇALVES, 1997).

Na Antiguidade, o chumbo era utilizado para fabrico de pequenos objectos. A estátua de chumbo mais antiga que se conhece — uma figura cinzelada de mulher encontrada no templo de Osíris no Egipto, patente no Museu Britânico em Londres — remonta ao ano 3800 a.C. (MARQUÉS MARQUÉS, 1993; GONÇALVES, 1997).

Sabe-se que os gregos extraíam chumbo de minas no século V a.C. (Láurion) e os romanos no século III a.C. (Huelva) (MARQUÉS MARQUÉS, 1993).

Com o Império Romano a utilização do chumbo sofre um marcado incremento. Para além da sua utilização em cerâmica, cosmética e utensílios de cozinha, os romanos utilizam-no na construção de sistemas de recolha das águas da chuva e redes de abastecimento de águas. MERCET refere que todos os sistemas de adução das águas eram de chumbo — aquedutos (a construção de um deles requereu 1.200 toneladas de chumbo), canalizações, tanques (MERCET, 1982). E, mais tarde, o chumbo é utilizado para cunhar moedas, em substituição do ouro e da prata.

Uma das características utilizações de chumbo pelos romanos relacionava-se com o consumo de vinho, que previamente era fervido de modo lento em recipientes de chumbo, ou de cobre revestido a chumbo, originando um “xarope” adocicado (*sapa*, *defrutum*, *hepsema*, *siraeum*). O método tinha por objectivo a preservação da bebida e a limitação da sua acidez; o sabor provinha da libertação de acetato de chumbo, o qual tem propriedades adocicantes e inibe o crescimento de microrganismos. O consumo destes vinhos era muito elevado (existem estimativas de 1 a 5 litros diários por pessoa) e a libertação de acetato de chumbo para a bebida muito acentuada, tendo sido obtidos teores de 240 a 1.000 g/L em testes contemporâneos efectuados em laboratório (NRIAGU, 1983; NETO e COSENZA, 1993). A dimensão deste facto poderá apreciar-se tendo em vista que, segundo as recomendações da OMS sobre a qualidade da água para consumo humano, elaboradas em 1993, o limiar da concentração de chumbo admissível se situa nos 0,01 mg/L (IPCS, 1995).

A utilização do chumbo atingiu tais dimensões que alguns historiadores sugerem que a necessidade de encontrar novas jazidas estaria na origem do movimento expansionista e de conquista levado a cabo pelos romanos (GONÇALVES, 1997).

A queda do Império Romano, por seu lado, conduz a uma diminuição da utilização do metal, pelo decréscimo da construção dos banhos públicos e dos sistemas de abastecimento de águas, situação que perdura até meados da Idade Média.

No entanto, o chumbo desperta a atenção dos alquimistas que o tentam converter em ouro.

Talvez porque o chumbo tenha sido o primeiro metal descoberto no processo de refinação e pelo seu poder de “absorver outros metais”, os homens da ciência associam-no, então, a Saturno (o primeiro deus do Olimpo e que devorava os seus filhos). Daí, segundo MEYER e OLLMER (1954) a designação de Saturnismo para a intoxicação por ele provocada (GONÇALVES, 1997).

As características do metal e os avanços da ciência e das técnicas conduzem, progressivamente, a novas aplicações.

Com o início da Idade Moderna o chumbo recomeça a ser utilizado em grande escala para o fabrico de munições.

Na Renascença, a arte dos vitrais traz ao chumbo um novo campo de aplicação – elemento de ligação entre os vidros.

Guttemberg (1397-1468) introduz na impressão a técnica dos caracteres móveis e escolhe o chumbo para o seu fabrico, técnica que ainda se mantém, no essencial, nos nossos dias.

Planté, em 1859, descobre um processo de produção de energia eléctrica através de reacções químicas numa solução de ácido sulfúrico, onde estão imersas duas placas de chumbo que funcionam como pólos negativo e positivo. Desenvolvido posteriormente, este processo está na origem dos acumuladores (baterias), hoje em dia utilizados em larga escala, designadamente nos automóveis (GONÇALVES, 1997).

No primeiro terço do século XX o chumbo, na forma de compostos orgânicos, encontra uma nova utilização como elemento antidetonante no fabrico e utilização da gasolina.

De acordo com o IPCS, o consumo mundial de chumbo aproximava-se, em 1990, das 6 milhões de toneladas anuais, obtidas principalmente através da fusão primária (extracção a partir de minérios) mas igualmente por processos de recuperação de restos e desperdícios (fusão secundária). (Quadro I.7)

Quadro I.7: Contribuição dos processos de fusão primária e secundária para a produção mundial de chumbo.

<i>Processo</i>	<i>1987</i>	<i>1988</i>	<i>1989</i>	<i>1990</i>
Fusão Primária	422.100	3.414.200	3.286.500	3.324.500
Fusão Secundária	2.045.600	2.103.900	2.272.900	2.254.800

(unidades: toneladas)

(Fonte: IPCS, 1995)

Segundo os últimos dados publicados pelo ILZSG, entretanto, na última década este consumo cresceu cerca de 15%, respondendo a Europa, cuja produção extractiva não excede os 10% do total mundial, por cerca de um terço do total (*TUCKER et. al., 2001, ILZSG, 2002*). (Quadro I.8)

Quadro I.8: Consumo mundial de chumbo.

<i>Continente</i>	<i>1999</i>	<i>2000</i>	<i>2001</i>
África	133	131	130
América	2.263	2.295	2.148
Ásia	1.796	1.979	2.012
Europa	1.980	2.043	2.075
Oceânia	62	46	47
TOTAL MUNDIAL	6.234	6.494	6.412

(unidades: 10³ toneladas)

(Fonte: ILZSG, 2001)

Para além da utilização intencional, o chumbo pode estar presente como contaminante em produtos de natureza vária. Pode ter origem em minerais, contendo chumbo, que desses produtos fazem parte (o que é registável em fertilizantes e combustíveis fósseis, especialmente o carvão), ou ter uma origem antropogénica (como ocorre em lamas de esgotos e resíduos de incineração da indústria do aço). Todos estes produtos representam desperdícios no final da cadeia, os quais podem ser reutilizados na agricultura e na construção de edifícios e estradas (*TUCKER et al., 2001*).

A utilização e aplicações do chumbo e seus compostos inorgânicos configuram uma extensa lista, de que são mais comuns exemplos, na actualidade, o fabrico de acumuladores, bem como a sua utilização nas indústrias de tintas e vernizes, da cerâmica, dos vidros, da electrónica, de munições e de plásticos.

Destacadamente, porém, o mais importante uso deste metal reside na produção de acumuladores de chumbo-ácido (vulgarmente designados por baterias), em particular para a indústria automóvel (mais de 70% do total das utilizações). Nos 15 países da União Europeia, o consumo de chumbo para este fim tem crescido a uma taxa de cerca de 3% ao ano, taxa que, estima-se, se deverá manter nos próximos anos (*ILZSG, 2001 citado por TUCKER et al., 2001*). (Quadro I.9)

Quadro I.9: Principais utilizações de chumbo nos 15 países da UE.

Tipo de Utilização	1996	1997	1998
Baterias	870	888	919
Laminados e Extrudidos	221	222	233
Pigmentos e outros compostos	196	201	193
Munições	56	57	59
Ligas	36	33	32
Revestimentos de cabos	61	42	35
Aditivos para gasolina	43	36	38
Outros	69	62	65

(unidades: 10³ toneladas)

(Adaptado de *ILZSG, 2001*; Fonte *Tucker et al., 2001*)

Quanto ao mais, de um importante e fundamentado relatório elaborado em 2001 por TUCKER et al. ressaltam alguns dados elucidativos sobre o panorama actual da utilização industrial de chumbo e seus compostos, verificando-se, designadamente, que (*TUCKER et al., 2001*):

- apesar da cessação de utilização do chumbo em produtos como as redes de abastecimento de água e as cápsulas de garrafas, a produção de laminados e extrudidos, na União Europeia (UE), tem mantido um valor ligeiramente crescente, estimando-se um crescimento anual no futuro próximo de 0,3%;
- outra considerável aplicação de chumbo reside na sua utilização como pigmento e estabilizador de plásticos (PVC – Poli-Cloreto de Vinilo), tendo representado, em 1998, 12% do consumo total de chumbo na União Europeia e 9% do do mundo ocidental;

- a utilização de chumbo em ligas, designadamente para operações de soldadura na indústria electrónica, tem vindo a decrescer em função da utilização de outras matérias-primas. E o futuro desta utilização está dependente da possibilidade de serem encontrados novos processos tecnológicos que permitam continuar a substituí-lo neste tipo de operações;
- o revestimento de cabos telegráficos e o fabrico de munições representam consumos de chumbo de menor grandeza. Mas, se em relação ao fabrico de munições a perspectiva é de manutenção do consumo, a utilização no revestimento de cabos está actualmente restringida aos que se destinam a colocação nos mares.
- é assinalável o acentuado decréscimo verificado na utilização do chumbo como aditivo para combustíveis que, dos quase 30% que representava nos anos 70, passou para cerca de 3% (nos países da OCDE) no início da década de 90.

1.6 Exposição profissional ao chumbo

À grande diversidade de utilizações do chumbo corresponde, naturalmente, uma grande variedade de situações laborais em que ele se constitui como factor de risco profissional. (Quadro I.10)

Quadro I.10: Actividades que podem representar exposição profissional a chumbo.

Extracção mineira (minerais com chumbo)	Fundição primária e secundária de chumbo
Fundição de metais não-ferrosos	Moldagem de chumbo
Fabrico de baterias	Fabrico de tintas e vernizes
Fabrico de munições	Fabrico de pigmentos
Fabrico de cerâmica vidrada	Fabrico de vidro
Soldadura e corte de metal pintado	Soldadura de chapas galvanizadas ou zincadas
Pintura à pistola	Remoção de tintas e demolições
Mistura de estabilizadores no fabrico de PVC	Mistura de massas no fabrico de cristal
Manutenção e reparação automóvel	Reparação de radiadores de automóveis
Sucagem de navios	Impressão
Fabrico de cabos telegráficos	Queima em oficinas de esmaltagem
Fabrico de arame	...

(Adaptado de IPCS, 1995)

Para além das grandes e típicas situações de trabalho com chumbo, inventariar o conjunto de actividades profissionais em que existe exposição a este metal será um exercício muito difícil. A exposição profissional a chumbo não pode, assim, entender-se como limitada a listas pré-determinadas ou do maior conhecimento geral. E são múltiplos os exemplos em que se constata existir uma exposição não-esperada ou, pelo menos, não-habitual.

KAYE et al., por exemplo, identificaram exposições significativas, inicialmente não-expectáveis, a poeiras de borossilicato de chumbo numa fábrica de condensadores e resistências eléctricas (KAYE, NOVOTNY e TUCKER, 1987).

FISCHBEIN et al. descreveram um caso de exposição a chumbo numa conservadora de arte, após seis semanas de trabalho na restauração de uma tapeçaria peruana do período Chancay (1000 a 1500). A técnica utilizada implicou a utilização de um pigmento (cinabar) colhido no local onde a tapeçaria fora encontrada e consistia na sua aplicação em solução aquosa e posterior remoção da quantidade em excesso através de cuidadosa escovagem. Verificou-se, na sequência da investigação do quadro clínico apresentado pela trabalhadora, de que se salienta uma plumbémia de 72 µg/dL, que em conjunto com o pigmento existiam pequenas quantidades de *minium* (Pb₃O₄) (FISCHBEIN et al., 1992).

BELLOTTTO et al. identificaram um caso de intoxicação saturnínica relacionada com o trabalho de restauro arquitectónico de uma igreja do século XVIII, tendo detectado que a fonte de exposição residia na remoção de tintas de estátuas e outros elementos decorativos, que se verificou conterem carbonato de chumbo (BELLOTTTO et al., 1994).

MARINO et al. assinalaram o diagnóstico de 14 casos de intoxicação por chumbo em trabalhadores que, durante um período relativamente curto (4 semanas), tiveram por tarefa cortar chapas de metal com maçaricos de oxi-acetileno. Verificou-se, posteriormente, que as tintas que cobriam o metal continham chumbo, o qual se libertava, com as altas temperaturas, em finas partículas facilmente inaladas pelos trabalhadores (MARINO et al., 1989).

Se bem que certas actividades determinem habitualmente exposições de maior grandeza que outras, não é possível estabelecer um quadro predictivo que estratifique a exposição em função da natureza da actividade e do tipo de tarefas que cada trabalhador desenvolve.

SARYAN e LENZ consideram três grandes grupos de factores que influenciam a magnitude do risco de exposição: (1) os que se relacionam com os processos de trabalho (temperatura a que é submetido, granulometria das partículas produzidas, tecnologia utilizada); (2) os que reportam às medidas de protecção (ventilação, eliminação de resíduos); (3) os que derivam do nível geral de higiene (higiene individual, higiene dos locais de trabalho) (SARYAN e LENZ, 1994).

A exposição profissional está, assim, intimamente relacionada com um conjunto de factores integrantes de cada realidade laboral, que passa pelos níveis de formação e informação sobre o risco, pela natureza das medidas de prevenção em vigor, pelas condições de protecção colectivas e individuais, pelos programas de vigilância médica a que estão submetidos, pela organização do trabalho em que estão inseridos, pelo ambiente geral em que estão enquadrados e, necessariamente, pelas próprias características dos trabalhadores.

Os aspectos relacionados com maus hábitos de higiene pessoal dos trabalhadores expostos a chumbo têm, nesta perspectiva, vindo a ser identificados como de grande relevância (NIOSH, 1992). Potenciam, por um lado, o risco de exposição e de absorção do tóxico, nomeadamente por via digestiva. E constituem, por outro, uma real possibilidade de disseminação extra-laboral do tóxico.

CHAVALITNIKUL et al. verificaram que, em trabalhadores expostos, se registava uma boa correlação entre a plumbémia e a quantidade de chumbo depositado na face e nas mãos, sugerindo, assim, que a contaminação da superfície corporal pelo chumbo, face aos maus hábitos de higiene, desempenha um papel relevante no total da absorção do tóxico (CHAVALITNIKUL, LEVIN e CHEN, 1984).

CHIA et al. constataram que, numa fábrica de acumuladores de chumbo, a plumbémia média nos trabalhadores malaaios era de 34,8 µg/dL, enquanto a dos chineses se situava em 22,4 µg/dL, embora desempenhassem idênticas tarefas, nos mesmos locais e com o mesmo tipo de exposição. Do estudo efectuado, concluíram que a diferença (significativa para $p < 0,02$) se relacionava com a ingestão de chumbo, dado o habitual comportamento verificado nos trabalhadores malaaios de comerem com as mãos, contaminadas, sem prévia higiene (CHIA, CHIA e ONG, 1991). Semelhante tipo de conclusões haviam já sido descritas por PHOON et al. em estudo efectuado em trabalhadores chineses, malaaios e indianos numa fábrica de baterias em Singapura (PHOON, LEE e HO, 1990).

Neste sentido, as medidas tendentes a adequar os comportamentos individuais e a criar melhores condições de higiene local têm vindo a merecer a melhor atenção nos programas de prevenção na exposição a chumbo.

PORRU et al., por exemplo, planearam um programa de formação relativamente a comportamentos durante o trabalho, higiene pessoal e hábitos de vida, que implementaram relativamente a 50 trabalhadores com exposição a chumbo em 7 pequenas unidades industriais de fundição, fabrico de munições e utilização de tintas com chumbo. Constataram que, após o desenvolvimento do programa, o nível médio das plumbémias decresceu de 38,2 µg/dL (variação entre 15,6 a 85,7 µg/dL) para 32,3 µg/dL (variação entre 16,0 a 59,2 µg/dL) (PORRU et al., 1993). E, similarmente, os

trabalhos de CHUANG et al. revelaram uma diminuição da plumbémia média, em 7 anos, de 43,3 µg/dL para 28,6 µg/dL (CHUANG et al., 1999).

A realidade da exposição profissional a chumbo é, assim, diversa e de origem múltipla.

Um inquérito realizado nos EUA (Estados Unidos da América), entre 1980 e 1983, revelou a existência de cerca de 25.000 trabalhadores expostos ao chumbo tetraetil, aproximadamente 57.000 a vários óxidos de chumbo em fundições e fábricas de baterias e perto de 576.000 expostos a outros compostos de chumbo. Entretanto, dados do National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH), de 1990, estimavam em mais de 1 milhão o número de trabalhadores profissionalmente expostos a chumbo nesse país, por via do exercício de mais de 100 diferentes actividades profissionais. (ATSDR, 1992).

Em Portugal, num estudo que abrangeu 124 locais de trabalho e 1.671 trabalhadores de diferentes actividades com exposição a chumbo, VILAR, MOURA e COSTA encontraram valores médios de concentração de chumbo no ar dos locais de trabalho entre 10 µg/m³ (fabrico de cabos eléctricos) e 2.230 µg/m³ (fabrico de “fritas”), bem como valores médios de plumbémia entre 24 µg/dL e 83 µg/dL, com amplitudes entre 10 e 20.600 µg/m³ para o chumbo no ar e entre 13 e 163 µg/dL para o chumbo no sangue (VILAR, MOURA e COSTA, 1983).

Importa ter presente que o indivíduo profissionalmente exposto a chumbo está, ainda, sujeito à exposição global característica da região onde vive e dos hábitos que tem, pelo que uma e outras se adicionam. Por seu lado, enquanto exposto a maiores doses de chumbo, o trabalhador pode, principalmente se não observar as adequadas regras de higiene, funcionar como fonte de exposição para terceiros, particularmente para aqueles que com ele coabitam.

ABBRITTI et al. compararam as plumbémias de crianças em idade escolar de uma localidade (Deruta) com várias unidades de fabrico de cerâmica contendo chumbo. Verificaram que as plumbémias eram significativamente maiores nas crianças coabitando com trabalhadores daquelas unidades (10,7 µg/dL contra 9 µg/dL; p< 0,005) e que era nas habitações desses trabalhadores que se verificavam as maiores concentrações de chumbo ambiental (ABBRITTI et al., 1992).

ROSCOE et al., por seu turno, numa meta-análise a partir de 10 relatórios entre 1987 e 1994, referenciando 139 casos de filhos de trabalhadores com exposição a chumbo, constataram uma média geométrica da plumbémia de 9,3 µg/dL, contra os 3,6 µg/dL estimados para a população em geral. Verificaram, ainda, que 56% das crianças deste grupo apresentavam plumbémias iguais ou superiores a 10 µg/dL, enquanto na população em geral esta situação apenas abrangia 8,9% (ROSCOE et al., 1999).

Exemplos como os citados ilustram, assim, que a exposição profissional a chumbo envolve contornos de alguma complexidade e não pode ser resumida a um acontecimento estanque dentro dos limites restritos do espaço laboral onde especificamente se desenvolve.

2.

Cinética do Chumbo no Organismo Humano

Os compostos inorgânicos de chumbo penetram no organismo por via respiratória e por via digestiva. Ao nível pulmonar, praticamente a totalidade das partículas de pequenas dimensões é absorvida, enquanto no epitélio intestinal a taxa de absorção não ultrapassa os 50%.

As partículas absorvidas são transportadas pelo sangue principalmente ligadas aos eritrócitos (95%), distribuem-se pelos tecidos moles (em particular o fígado, rins, cérebro e músculos) e depositam-se essencialmente no tecido ósseo, onde representam mais de 90% da carga corporal total do chumbo absorvido.

A quantidade depositada ao nível ósseo pode ser mobilizada para o sangue, situação designadamente a ter em conta no caso da cessação da exposição e em casos particulares como a gravidez e a osteoporose.

O chumbo não é metabolizado no organismo e tem um elevado tempo de semi-vida (cerca de 35 dias para a fracção sanguínea e mais de 20 anos para a quantidade depositada no tecido ósseo).

A eliminação efectua-se essencialmente por via renal (filtração glomerular), sendo excretado em menor escala através das fezes (porção não-absorvida ao nível intestinal) do suor, da saliva, das unhas, dos cabelos e do leite materno.

2.1 Penetração e Absorção

O chumbo penetra no organismo por via respiratória, por via digestiva e por via dérmica, neste último caso apenas com significado no que respeita aos compostos orgânicos.

A inalação de partículas de chumbo presentes no ar (vapores, fumos e poeiras) constitui, na exposição profissional, o principal modo de penetração do tóxico no organismo.

A absorção do chumbo contido no ar inalado depende da quantidade que se deposita no aparelho respiratório e dos processos de absorção e de *clearance* que a esse nível se registem.

35 a 50% do chumbo inalado deposita-se nas paredes da árvore respiratória, dependendo da dimensão das partículas o nível a que tal se verifica. A absorção destas partículas, entretanto, estará relacionada com a solubilidade da forma química de chumbo inalada (SCHÜTZ, 1986; ATSDR, 1992; IPCS, 1995; SPEAR *et al.*, 1998a e 1998b; TRUCHON, 1999).

A maior parte das partículas de diâmetro aerodinâmico superior a 5 µm deposita-se nas vias respiratórias superiores (SCHÜTZ, 1986; SCHÄLLER, 1996), sendo transportadas para a orofaringe pelos mecanismos de *clearance* muco-ciliar e, em seguida, deglutidas (SARYAN e LENZ, 1994; LAUWERYS, 1999).

As partículas de diâmetro até 0,5 µm (como as provenientes do corte e aquecimento do metal e as originadas nos combustíveis com chumbo) com alguma facilidade atingem o compartimento alveolar, onde são absorvidas por mecanismos de difusão. Segundo SCHÄLLER, a quantidade de chumbo que se deposita no território pulmonar é completamente absorvida e o facto regista-se independentemente da forma química em presença (SCHÄLLER, 1996).

Dados referidos pela EPA (1986) indicam que, em animais de laboratório, a quase totalidade das partículas até 0,5 µm de diâmetro depositadas no tracto respiratório inferior são absorvidas num período de 48 horas após administração (IPCS, 1995). BARRY (1975), por seu lado, verificou que, independentemente da forma química, não se acumula chumbo nos pulmões dos trabalhadores que o inalam (SCHÄLLER, 1996). Para SCHÜTZ, contudo, a taxa de absorção das partículas depositadas nos pulmões dependerá do grau de lipossolubilidade da forma química em que se apresentam, podendo, no entanto, partículas de sais de baixa lipossolubilidade, desde que de pequenas dimensões, ser fagocitadas após deposição e, de seguida, absorvidas por introdução no sistema linfático (SCHÜTZ, 1986).

Na exposição profissional a via digestiva desempenha um papel secundário, mas não negligenciável, na penetração do chumbo no organismo.

Respeita, por um lado, à deglutição das partículas que hajam sido retidas pelas secreções traqueo-brônquicas e, com estas, transportadas para a orofaringe; relaciona-se, também, com os (maus) hábitos de higiene, sendo as partículas do metal trazidas à boca através das mãos, cigarros, utensílios de trabalho e até mesmo alimentos, conspurcados no ambiente de trabalho. (LAUWERYS, 1999; TRUCHON, 1999).

Tal foi, por exemplo, constatado por MAYAN que, num estudo sobre exposição a chumbo em vários grupos profissionais, concluiu pela insuficiência da vigilância ambiental (chumbo no ar) e pela necessidade de recurso a indicadores biológicos (plumbémia), dada a importância da introdução do chumbo por via digestiva, relacionada com as práticas higiénicas (MAYAN, 1994).

A absorção do chumbo que penetra por via digestiva efectua-se ao nível do intestino por mecanismos de difusão e de transporte activo, sendo o transporte, tal como no caso do cálcio, de natureza bidireccional (LAUWERYS, 1999).

Embora a taxa de absorção intestinal do chumbo que penetra por via digestiva se situe em cerca de 10%, pode variar em função da presença ou ausência de alimentos, do tipo de dieta e da forma química em que o chumbo se apresenta (WALDRON, 1980; DUC, KAMINSKY e KLEIN, 1994; IPCS, 1995). KEHOE (1961) e CHAMBERLAINE (1978) encontraram taxas de 10 e 15%, respectivamente, para a fracção de chumbo contido nos alimentos que é absorvida (IPCS, 1995). Contudo, na ausência de alimentos (o que acontece em largos períodos na exposição profissional), a taxa de absorção pode atingir os 50% (LAUWERYS, 1999) e HEARD e CHAMBERLAIN (1982), em estudo citado pelo IPCS, encontraram mesmo taxas superiores a 60% (IPCS, 1995).

GULSON et al. (1998) constataram que a absorção intestinal de chumbo proveniente da ingestão de vinho se situava em 34% durante os períodos de jejum, enquanto se reduzia para 2,3% quando o consumo se verificava durante as refeições. E estes mesmos autores referenciam estudos de RABONOWITZ et al. (1980) e de GRAZIANO et al. (1996) confirmando estas diferenças embora com taxas variáveis (GULSON et al., 1998b).

O próprio consumo de álcool, por seu turno, tem sido referenciado em alguns estudos como incrementador da absorção intestinal de chumbo (DALLY et al., 1988; BORTOLI et al., 1986, citado por CEZARD, 1992).

O tubo digestivo tem sistemas de transporte especializados (mediados por transportadores) para a absorção de nutrientes e electrólitos. Alguns xenobióticos podem ser transportados por estes mesmos sistemas, tal acontecendo, no caso do chumbo, relativamente ao sistema do cálcio (ROZMAN e KLAASSEN, 1996). A absorção de chumbo ao nível do intestino varia, assim, inversamente com o teor de cálcio nos alimentos (WALDRON, 1980; SARYAN e LENZ, 1994). Como, no tecido ósseo, o chumbo desloca o cálcio dos cristais de hidroxiapatite, dietas de baixos teores em cálcio podem determinar um aumento da absorção do chumbo e, em sequência, do seu depósito nos ossos (WALDRON, 1980).

O processo de absorção intestinal do chumbo parece, ainda, ser influenciado pelo teor de outros elementos na dieta. Estudos de MAHAFFEY-SIX e GOYER (1972), QUATERMAN e MORRISON (1975), STONE e SOARES (1976) e CERKLEWSKI e FORBES (1976), referenciados pela OMS, indicam que, em animais de laboratório, a absorção intestinal de chumbo aumenta em situações de dietas deficitárias não só em cálcio mas, também, em fósforo, em ferro, em selénio ou em zinco (IPCS, 1995).

Por via dérmica são displicentes ou nulas as taxas de penetração de compostos inorgânicos de chumbo, mesmo que através de soluções de continuidade como as escoriações. Contudo, embora posta em causa, ela será possível, uma vez que, no passado, se registaram intoxicações a partir da utilização de cosméticos contendo chumbo (DÉSOILLE, SCHERRER e TRUHAUT, 1987).

Os compostos orgânicos de chumbo (tetrametil e tetraetil) são, porém, rapidamente absorvidos por esta via, constituindo um importante factor de risco para os que com eles lidam quer no seu fabrico quer no seu transporte (WALDRON, 1980). A utilização de gasolina para limpeza das mãos, hábito com frequência verificado em oficinas de automóveis, constitui, deste modo, um significativo risco de absorção de chumbo orgânico por esta via (DUYDU *et al.*, 1998; DUYDU e VURAL, 1998).

2.2 Distribuição e Fixação

O chumbo é um metal electropositivo com alta afinidade para os grupos sulfidrilo carregados negativamente (SH^-). Em muitos aspectos é similar ao cálcio, agindo competitivamente com este em diversos sistemas biológicos, como a respiração mitocondrial e várias funções neurológicas. Tais semelhanças explicarão, parcialmente, porque os dois elementos se permutam no tecido ósseo e porque mais de 90% do total da carga corporal de chumbo se encontra nos ossos (SCHÄLLER, 1996).

O chumbo absorvido, independentemente da via de penetração, distribui-se quer pelos tecidos moles quer pelos tecidos mineralizados.

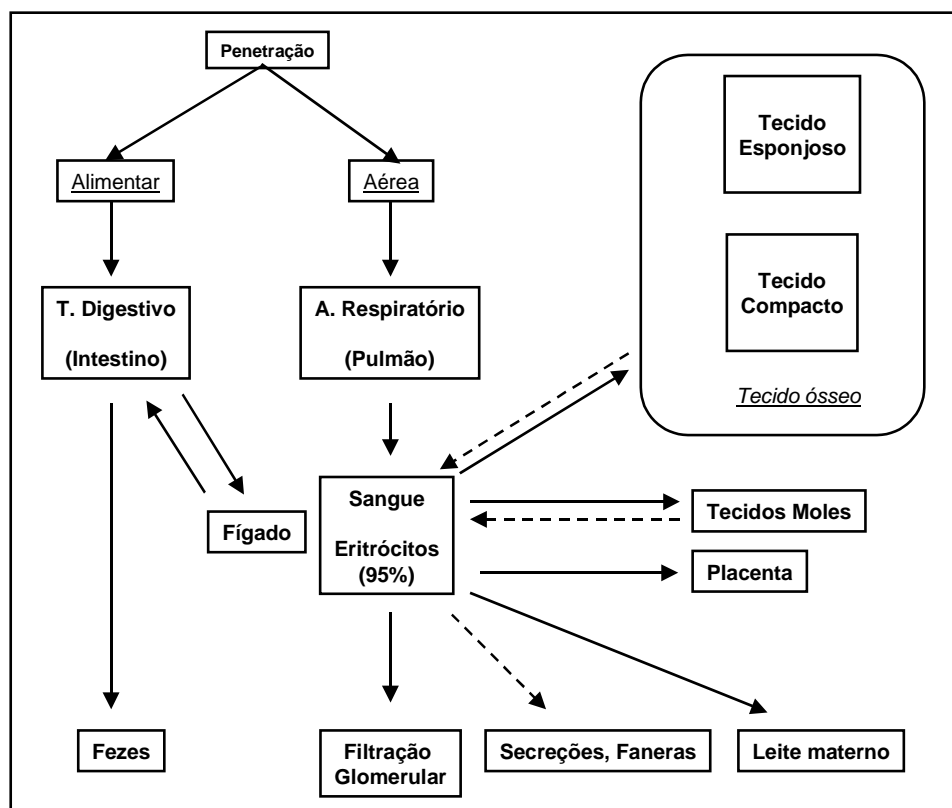
De entre os vários modelos que têm sido propostos para explicar as características toxicocinéticas do chumbo, o mais clássico (e mais utilizado) é o modelo tricompartmental estabelecido por RABINOWITZ (1976) e posteriormente ajustado por MARCUS (1985) (DUC, KAMINSKY e KLEIN, 1994; IPCS, 1995). (Figura I.4)

Um primeiro compartimento é constituído pelo sangue e pelos tecidos com os quais estabelece fenómenos de rápido intercâmbio. O chumbo contido neste compartimento provém da absorção ao nível pulmonar e digestivo e da mobilização dos locais de depósito, representando cerca de 4% do total da carga corporal de chumbo. Tem uma semi-vida de cerca de 35 dias e é eliminado por via renal. Provavelmente pela sua afinidade pelos grupos tiol existentes ao nível da membrana eritrocitária, a maior parte do chumbo no sangue (cerca de 95%) encontra-se nos glóbulos vermelhos, essencialmente ligado a fracções proteicas da hemoglobina e da enzima ALA-desidratase. Da restante parte, a maior fracção está ligada às proteínas plasmáticas (DE SILVA, 1981; SCHÜTZ, 1986; MARQUÉS MARQUÉS, 1993; DUC, KAMINSKY e KLEIN, 1994; SAKAI, USHIO e IKEYA, 1998).

Um segundo compartimento é constituído pelos tecidos moles (principalmente o fígado, os rins, o cérebro e os músculos). O chumbo aqui existente tem uma semi-vida de cerca de 40 dias. Representa cerca de 2% do total da carga corporal e é eliminado através da

bílis, do suor, dos cabelos e das unhas (MARQUÉS MARQUÉS, 1993; DAVIDSON, 1994; LAUWERYS, 1999).

Figura I.4: Representação esquemática da toxicocinética do chumbo.



(Adaptado de Duc, Kaminsky e Klein, 1994)

O terceiro compartimento é constituído pelo tecido ósseo, cujo teor em chumbo é cerca de 94% do total corporal. Segundo alguns estudos, como os de BARRY (1975) e de SKERFVING (1983), contudo, em trabalhadores profissionalmente expostos esta percentagem pode mesmo atingir os 99% (SCHÜTZ, 1986).

Nele podem considerar-se, basicamente, dois sub-compartimentos com diferentes cinéticas metabólicas: o tecido esponjoso ou trabecular e o tecido compacto ou cortical (BERGDAHL *et al.*, 1998a). No primeiro, o chumbo tem uma semi-vida breve e é quelatável pelo EDTA (etilenodiaminatetraacetato) (DUC, KAMINSKY e KLEIN, 1994);

no segundo, o chumbo apresenta um comportamento estável, com uma semi-vida que pode atingir os 27 anos (MARQUÉS MARQUÉS, 1993; IPCS, 1995).

O chumbo depositado no compartimento ósseo é metabolicamente inactivo podendo, em determinadas condições, ser mobilizado para o sangue e constituindo-se, assim, como uma fonte de exposição endógena (ERKKILÄ *et al.*, 1992; MARQUÉS MARQUÉS, 1993; IPCS, 1995).

Tal é particularmente observável no caso da exposição profissional, podendo constatar-se consideráveis níveis de plumbémia por longos períodos de tempo após a sua cessação (PUTNAM, 1986).

CHRISTOFFERSSON *et al.* estudaram dois grupos de trabalhadores após mais de vinte anos de exposição. A investigação iniciou-se imediatamente após a cessação da exposição, para um dos grupos e tendo esta acontecido há pelo menos 5 anos, para o outro. Verificaram que em ambos os casos havia uma redução permanente do chumbo ósseo ao longo do tempo de estudo (4 anos para o primeiro grupo e 3 para o segundo) e que os respectivos tempos de semi-vida eram de 6,7 anos e 8,2 anos. Concluíram, assim, tal como expectável, que a cessação da exposição determinava uma libertação do chumbo ósseo para o sangue. Adicionalmente, verificaram que a semi-vida do chumbo no compartimento ósseo (estatisticamente não diferente nos dois grupos) era mais curta que o esperado (CHRISTOFFERSSON *et al.*, 1986). Esta semi-vida situa-se, contudo, dentro do intervalo mais largo proposto por POUNDS, LONG e ROSEN (1991) que a consideraram entre 5 e 20 anos, ou dentro dos limites entre 2,3 a 27 anos estabelecidos por SCHÜTZ (SCHÜTZ *et al.*, 1987a e 1987b; DUC, KAMINSKY e KLEIN, 1994), embora seja inferior à estimada por BERGDAHL *et al.* que calcularam, em estudo envolvendo 77 trabalhadores expostos, 13 a 24 anos para o chumbo depositado na tíbia e 12 a 19 anos para o depositado no calcâneo (BERGDAHL *et al.*, 1998a).

Também HU *et al.* estudaram o comportamento dos níveis de chumbo ósseo após queilação. Verificaram que, numa primeira fase, os níveis de chumbo ósseo se elevavam para logo depois decrescerem e que tal se verificava mais acentuadamente na rótula do que na tíbia. Sugeriram, por isso, que primeiro se registaria uma redistribuição do chumbo existente nos tecidos moles e que as diferenças nos dois ossos se deveriam a um maior *turnover* do tecido trabecular em relação ao do osso compacto (HU, PEPPER e GOLDMAN, 1991) facto, aliás, já sugerido em anteriores trabalhos (SCHÜTZ *et al.*, 1987b).

Algumas situações patológicas podem, de igual modo, induzir a mobilização do chumbo depositado no tecido ósseo.

SILBERGELD *et al.* identificaram este processo na osteoporose associada à menopausa (SILBERGELD, SCHWARTZ e MAHAFFEY, 1988). KLEIN *et al.* descreveram dois casos de

intoxicação por chumbo secundária a hipertireoidismo (um caso de bócio tóxico multinodular e um caso de doença de Graves) chamando a atenção para o facto de este tipo de patologia poder aumentar a mobilização de chumbo a partir do tecido ósseo (KLEIN *et al.*, 1998).

Segundo THOMPSON *et al.* (1985), também durante a gravidez há uma mobilização do chumbo depositado no tecido ósseo (LAUWERYS, 1999).

GULSON *et al.*, estudaram o conteúdo em chumbo da alimentação de mulheres (não profissionalmente expostas) durante a gravidez e no post-parto, verificando um aumento dos níveis de chumbo no sangue e na urina quando comparados com os de outras mulheres não grávidas mas com o mesmo tipo de baixa exposição (alimentar e ambiental). Sugeriram, assim, que o aumento de níveis sanguíneos de chumbo, nestas condições, se devia a uma mobilização do metal depositado no tecido ósseo. (GULSON *et al.*, 1999a).

O facto assume o maior relevo na medida em que o chumbo ultrapassa facilmente a barreira placentar (ERNHART *et al.*, 1986; FISCHBEIN, 1992; DUC, KAMINSKY e KLEIN, 1994; BARANOWSKA, 1995; LAUWERYS, 1999) e, segundo BARLTROP (1969), uma vez que no feto a distribuição do chumbo é similar à verificada no adulto (WALDRON, 1980).

Diversos estudos atestam que a concentração de chumbo no cordão umbilical é bem correlacionada com a do sangue materno (KUHNERT *et al.*, 1977, citado por WALDRON, 1980; MOORE *et al.*, 1982, citado por IPCS, 1995; ERNHART *et al.*, 1986; WAN *et al.*, 1996), situando-se em 85 a 90% desta (IPCS, 1995).

Também BO-JIAN *et al.*, em estudo sobre 45 parturientes com exposição profissional a chumbo, concluíram haver uma significativa correlação entre a plumbémia da mãe e a concentração de chumbo no cordão. Verificaram, além disso, que uma boa correlação se registava ainda entre a protoporfirina-zinco (PPZ) materna e a medida no sangue do cordão (BO-JIAN *et al.*, 1996).

E uma relação linear entre a plumbémia e a concentração de chumbo no leite materno parece, igualmente, comprovada. Existe, porém, alguma diferença no que respeita à relação entre estas concentrações, desde os 10 a 30% estimados por ONG *et al.* (1985), aos menos que 3% verificados por GULSON *et al.* (IPCS, 1995; GULSON *et al.*, 1999b).

O chumbo é, portanto, tal como já identificado por BUCHET (1977), transmissível pelo leite materno para a criança em fase de amamentação (MUSHAK, 1994; LAUWERYS, 1999).

Este conjunto de conhecimentos relativos aos processos de distribuição orgânica do chumbo, aliados ao conhecimento dos efeitos adversos do chumbo sobre o feto e a

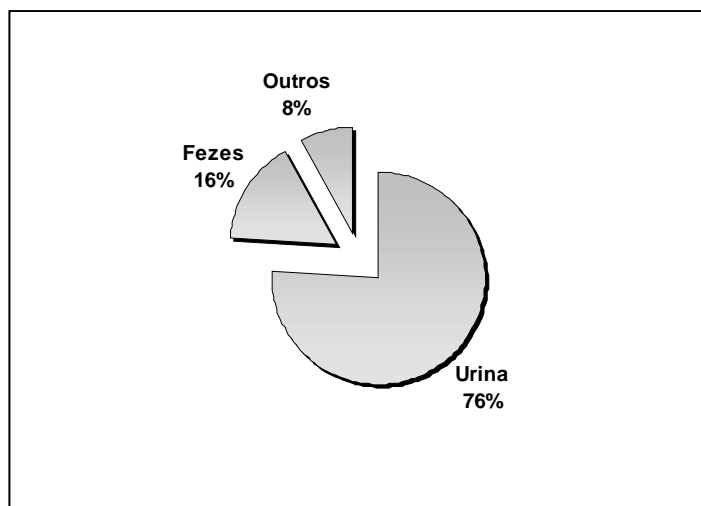
criança, fundamentam as preocupações (e em alguns países as restrições) relativamente à exposição profissional a este tóxico no que respeita a mulheres em idade fértil.

2.3 Eliminação

O chumbo não sofre qualquer transformação metabólica no intestino ou qualquer destoxicação no fígado (SCHÄLLER, 1996), embora DAVIDSON postule que possa ser conjugado pelo glutatião (DAVIDSON, 1994). Deste modo, a sua eliminação dependerá, pelo menos quase em exclusivo, dos mecanismos de excreção.

O chumbo absorvido é eliminado principalmente por via urinária, em segundo lugar pelas fezes e, em quantidades menos importantes, através de suor, saliva, cabelos, unhas e leite materno. (Figura I.5)

Figura I.5: Importância relativa das vias de eliminação do chumbo.



(Adaptado de Schäller, 1996)

A excreção urinária constitui, portanto, a forma mais importante de eliminação do chumbo absorvido, sendo a filtração glomerular o processo pelo qual passa do sangue para o líquido tubular.

ZIELHUIS (1971) sugeriu que a concentração urinária de chumbo é proporcional ao chumbo livre no plasma, pelo que a quantidade filtrada permanecerá baixa enquanto a maioria do chumbo sanguíneo se encontra ligada aos eritrócitos (DUC, KAMINSKY e KLEIN, 1994). De modo mais preciso, TOLA et al. (1973), MANTON e COOK (1984) e SKERFVING et al. (1985) constataram que a excreção de chumbo pela urina cresce de forma não-linear, provavelmente exponencial, com a elevação da concentração de chumbo no sangue, facto possivelmente correlacionado com um aumento da fracção livre plasmática (SCHÜTZ, 1986). E CHAMBERLAIN (1985), citado pelo IPCS, relatou que, em situações de exposição estável a baixas doses, apenas 40% do chumbo absorvido é eliminado do organismo e que a eliminação renal, relativa a plumbémias entre 25 e 80 µg/dL, cresce progressivamente com o respectivo aumento das concentrações sanguíneas (IPCS, 1995).

Segundo RABINOWITZ et al. (1976), o chumbo excretado nas fezes reflecte mais o chumbo intestinal não-absorvido que o excretado pela via biliar (*cit. em DUC, KAMINSKY e KLEIN, 1994*).

ISHIHARA e MATSUSHIRO (1986) verificaram que a concentração de chumbo na bília é, em média, dez vezes superior à concentração na urina, pelo que é provável que o chumbo excretado por via biliar seja em grande parte reabsorvido no intestino e, depois, excretado por via urinária (*cit. em LAUWERYS, 1999*).

Portanto, o chumbo que penetra por via digestiva e que não é absorvido ao nível intestinal é, na totalidade, excretado com as fezes. Em situações de baixos níveis de exposição, a excreção fecal representa cerca de metade da quantidade eliminada pelo rim mas, a maiores doses de exposição, a quantidade é provavelmente menor (SCHÜTZ, 1986).

A cinética de eliminação do chumbo apresenta, contudo, grande variação inter-individual, dependendo fortemente da carga corporal (TRUCHON, 1999). Num indivíduo com uma plumbémia de 60 µg/dL após 1 ano de exposição, o tempo necessário para eliminar metade da dose absorvida será de 50 dias, enquanto num indivíduo com uma plumbémia do mesmo nível mas com 28 anos de exposição, esse tempo situar-se-á em cerca de 450 dias (HODGKINS et al., 1991a; TRUCHON, 1999).

3.

Exposição Profissional a Chumbo: efeitos para a saúde

A ampla investigação científica desenvolvida permite evidenciar que doses relativamente pequenas de chumbo são susceptíveis de determinar efeitos adversos no homem e que a níveis de exposição com plumbémias entre 20 e 50 µg/dL se podem detectar alterações no sistema hematopoiético, no sistema nervoso, no sistema cardiovascular, no sistema reprodutor e no sistema imunitário.

Contudo, a despeito do considerável conhecimento alcançado e até de um sentido genericamente homogêneo nos resultados da investigação, ainda muito há a clarificar no âmbito da toxicidade do chumbo para o organismo humano.

O nível de exposição associado a disfunções crônicas do sistema nervoso central e do sistema nervoso periférico é, ainda, fruto de muita controvérsia. Existe muito para conhecer sobre o modo como a exposição crônica se associa a doenças neurológicas crônicas. Em que medida a hipertensão ou a insuficiência renal podem ser atribuídas a constantes níveis de chumbo no organismo tem, também, muito para esclarecer. As verdadeiras consequências tóxicas da mobilização de chumbo que pode ocorrer durante a gravidez, a lactação e a menopausa requerem, ainda, mais alargada pesquisa, tal como o verdadeiro significado da associação dos níveis de chumbo, no homem, com as perturbações da espermatogénese ou outras disfunções da reprodução. As características carcinogénicas e mutagénicas do chumbo e a sua capacidade de interferir com o sistema imunológico, enfim, são ainda um campo de vasta exigência para a investigação.

O reconhecimento do chumbo como substância tóxica e dos seus efeitos sobre a saúde do homem, é ancestral.

Já o papiro de Ebers (1500 a.C.) continha referências ao chumbo como veneno (GALLO, 1996) e, no âmbito da medicina, há nota da utilização do chumbo como medicamento desde 2000 a.C., designadamente no tratamento de diarreias, hemorragias e, ainda, por propriedades de indução do aborto (GONÇALVES, 1997).

Atribui-se a Nicandro (poeta e médico grego do século II a.C.) a primeira descrição dos sinais clínicos da intoxicação pelo chumbo, ao descrever, na sua obra “*Alexipharmaca*”, um quadro caracterizado por dor abdominal tipo cólica, obstipação, palidez e incapacidade de utilização dos membros, num trabalhador que laborava com litargírio e cerrusite. E quadros clínicos igualmente sugestivos são posteriormente descritos por Hipócrates (460-375 a.C.) e Dioscórides (100 a.C.) (LANDRIGAN, 1991; CARTON e JEANDEL, 1993; MARQUÉS MARQUÉS, 1993; HERNBERG, 1999).

Plínio o Velho (23-79) descreveu uma intoxicação nos pintores de barcos, provavelmente devida ao uso de *minium*, bem como um quadro do mesmo tipo nos fabricantes de estatuetas de chumbo no antigo Egipto (MARQUÉS MARQUÉS, 1993). Reconhecendo efeitos adversos para a saúde que atribuiu ao chumbo alertou, na sua obra “*De Historia Naturalis*”, para a necessidade de os mineiros se protegerem da inalação de poeiras (deste e outros metais) preconizando o uso de uma “máscara” de bexiga de animal bem ajustada ao longo da face (LANDRIGAN, 1990).

Só no final da Idade Média a temática do chumbo regressa à literatura médica, quando Ellenbog, em 1406, chama a atenção para a toxicidade da exposição a chumbo (e mercúrio) nos ourives (GALLO, 1996; FRANCE, 2001).

Mais tarde, Paracelso (1493-1541) descreve o quadro da intoxicação, designando-a por “*doença dos mineiros*” (SARYAN e LENZ, 1994; HERNBERG, 1999) e, no início do século XVIII, Bernardino Ramazzini (1633-1714), por muitos considerado “o pai da Medicina do Trabalho”, no seu livro “*De Morbis Artificum Diatriba*”, refere-se às doenças dos ceramistas e dos pintores como tendo por principal causa as matérias-primas das tintas, designadamente o *minium* e a *cerusa* (RAMAZZINI, 1700).

A caracterização clínica da intoxicação pelo chumbo conhece notáveis avanços ao longo do século XIX. Thackrah, em 1831, publica uma monografia sobre a intoxicação profissional por chumbo e Laenec, no mesmo ano, é o primeiro a descrever a anemia relacionada com a exposição a este metal (HERNBERG, 1999). Em 1839, Tanquerel des Planches publica uma detalhada e completa descrição clínica da intoxicação por chumbo, na sua obra “*Traité des Maladies de Plomb ou Saturnines*” baseada na observação de 1.200 casos. Garrod, em 1892, constata pela primeira vez o aumento da excreção urinária de porfirinas por via do chumbo e Behrend, em 1899, descreve o ponteadado basófilo dos eritrócitos (SARYAN e LENZ, 1994; HERNBERG, 1999).

É na Grã-Bretanha, em 1899, que pela primeira vez fica consignada em lei a obrigatoriedade de notificação dos casos de saturnismo (BRAITHWAITE e BROWN, 1988). E em França, por legislação de 1919, o saturnismo é a primeira doença profissional a implicar direito a indemnização (FRANCE, 1997).

Em Portugal, a primeira lista de doenças profissionais é publicada através da lei nº 1942 de 27 de Julho de 1936, nela sendo considerada, desde logo, a intoxicação profissional por exposição a chumbo (PORTUGAL, 1966).

3.1 Toxicidade do Chumbo

Não se conhece qualquer função fisiológica atribuível ao chumbo pelo que, qualquer quantidade que penetre no organismo pode desencadear efeitos tóxicos (SOLÉ, BALLABRIGA e DOMINGUEZ, 1998).

O chumbo é um tóxico de características cumulativas, susceptível de provocar um diverso conjunto de efeitos no organismo, mesmo a baixos níveis de exposição.

Muito dos mecanismos bioquímicos pelos quais o chumbo exerce a sua toxicidade, aos níveis celular e molecular, está ainda por elucidar com precisão. Contudo, é definitivamente claro que o chumbo pode interferir com um conjunto de sistemas biológicos, quer pela sua afinidade para determinadas proteínas, particularmente enzimas, quer pela sua capacidade em mimetizar o cálcio (BERNARD, 1999).

Conhecem-se pelo menos quatro ligantes com os quais o chumbo tem tendência a formar complexos: os radicais OH^- (oxidrilo), H_2PO_3^- (ião dihidrogenofosfato), SH^- (sulfidrilo) e NH_2^- (amino) (SARYAN e LENZ, 1994). Segundo FOWLER, a dimensão destas ligações determina a importância do depósito no meio citoplasmático. Assim, a sua diferente presença nos vários tecidos responderá pelas variações na biodisponibilidade intracelular do chumbo e, conseqüentemente, pela diferente susceptibilidade de cada órgão à acção do tóxico, particularmente a baixas doses (FOWLER, 1998).

A capacidade do chumbo em substituir o cálcio, por seu lado, conduz a interferências com os processos de transmissão mediados pelo ião deste elemento. Podendo ocorrer a diferentes níveis (transmissão sináptica, sistema de canais do cálcio, diferenciação neuronal, permeabilidade dos capilares cerebrais, função neuroendócrina, fosforilação proteica, síntese das catecolaminas), este mecanismo parece estar envolvido no desenvolvimento da toxicidade do chumbo para o sistema nervoso e, possivelmente, para o sistema cardiovascular (BERNARD, 1999).

Haverá dois mecanismos pelos quais o chumbo pode alterar as funções intracelulares dependentes do cálcio: interagindo com proteínas que normalmente se ligam ao cálcio (mimetizando ou bloqueando a sua acção), ou alterando as concentrações locais do ião Ca^{2+} (FERGUSON, KERN e AUDESIRK, 2000).

Na generalidade assume-se que da interferência do chumbo com o funcionamento de alguns sistemas biológicos resultam um conjunto de alterações ao nível (1) dos processos de transporte através das membranas, (2) da integridade estrutural e funcional das enzimas e (3) de várias vias metabólicas, em especial da fosforilação oxidativa e da síntese do heme (MARQUÉS MARQUÉS, 1993).

Os efeitos associados a estas alterações apresentam uma ampla diversidade, desde as mais precoces reacções de adaptação biológica às formas mais graves de lesão orgânica que podem conduzir a doença crónica e, eventualmente, à morte (*PUTNAM, 1986*), sendo uma preocupação dominante da investigação científica o reconhecimento dos níveis de impregnação a que cada efeito se manifesta, na perspectiva de se pesquisarem os respectivos limiares de exposição. (Quadro I.11)

Quadro I.11: LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) dos principais efeitos do chumbo.

LOAEL ($\mu\text{g/dL}$)	Hematológico	Neurológico	Renal / Cardiovascular	Reprodutor
≥ 100			Nefropatia crónica	
80	Anemia	Encefalopatia		
60				Efeitos na mulher
50	Diminuição da Hemoglobina	Sintomas Neurológicos		
40	Elevação do ALA Elevação da COPRO-U	Diminuição da condução neuronal; alterações neurocomportamentais	Sinais precoces de mal-funcionamento renal	
30				Disfunção testicular
25-30	Elevação da PPZ (Homem)		Elevação da Tensão Arterial (?)	
15-20	Elevação da PPZ (Mulher)			
< 10	Inibição da ALA-D			

(Adaptado de Fischbein, 1992 e SCOEL, 2000)

A toxicidade do chumbo manifesta-se em diversos órgãos e sistemas do organismo, designadamente o sistema hematopoiético, o sistema nervoso, o rim, o aparelho reprodutor, o sistema cardiovascular, o sistema endócrino e o sistema imunitário. Segundo FROOM et al., manifestações clínicas desta toxicidade são evidenciáveis a partir de concentrações sanguíneas de chumbo de 30 $\mu\text{g/dL}$ mas, efeitos precoces a nível bioquímico são já detectáveis em plumbémias da ordem dos 5 $\mu\text{g/dL}$ (*FROOM et al., 1998*).

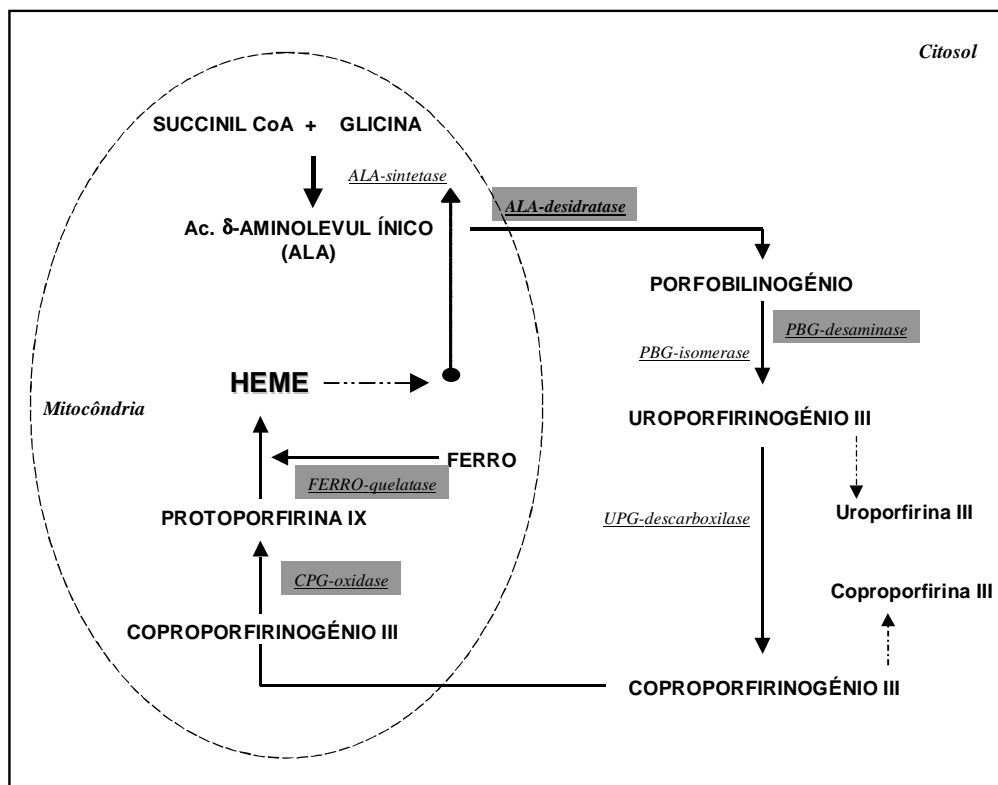
3.2 Efeitos sobre o sistema hematopoiético

O aspecto talvez mais estudado e sem dúvida o melhor conhecido da acção do chumbo no organismo reside na sua interferência sobre a síntese do heme ao nível dos precursores dos eritrócitos na medula óssea.

O heme é um grupo prostético da hemoglobina, sendo composto por um ião de ferro (Fe^{2+}) associado a 4 anéis pirrólicos. O átomo de ferro permite ainda mais duas ligações: uma destina-se à globina, para a formação da molécula de hemoglobina, enquanto a outra fica disponível para a ligação com o oxigénio, resultando na formação da oxihemoglobina.

A síntese do heme (KAPLAN, 1983; DUC, KAMINSKY e KLEIN, 1994; NUTTAL, 1994; LAUWERYS, 1999) ocorre a partir da glicina e do succinil Co-A proveniente do ciclo de Krebs (Figura I.6). A reacção destas substâncias, catalisada pela enzima ALA-sintetase (ALA-S), localizada na matriz das mitocôndrias, dá origem ao ácido δ -aminolevulínico (ALA).

Figura I.6: Representação esquemática da síntese do heme.



(a sombreado, as inibições enzimáticas do chumbo)

Duas moléculas de ALA, sob a acção da ALA-desidratase (ALA-D) (“*extremamente sensível à inibição pelo chumbo*”), formam o *porfobilinogénio* (PBG).

Quatro moléculas de PBG convertem-se em *Uroporfirinogénio* (UPG) por acção da PBG-desaminase, enzima de elevada actividade nos eritrócitos. A partir deste UPG podem sintetizar-se dois isómeros — I e III. A formação do isómero III depende, ainda, da presença de outra enzima, a PBG-isomerase, cuja quantidade local determina a dimensão de síntese do UPG-III.

A conversão do UPG III em *Coproporfirinogénio III* (CPG-III) efectua-se por sucessivas descarboxilações catalisadas pela uroporfirinogénio-descarboxilase (UPG-descarboxilase). A mesma enzima converte igualmente o isómero I mas numa taxa muito mais lenta.

Este CPG III converte-se em *Protoporfirina IX* (Proto-IX, PPE) sob acção da coproporfirinogénio-oxidase (CPG-oxidase ou Copro-O), segundo um processo que ocorre dentro da mitocôndria e requer a presença de oxigénio molecular.

Finalmente, o ferro (na forma ferrosa) é inserido na protoporfirina IX para formar o *Heme*. A reacção ocorre espontaneamente a uma taxa lenta, mas é catalisada pela enzima mitocondrial ferro-quelatase (Ferro-Q).

A sequência de reacções é unidireccional e irreversível. Dado que o ALA produzido no organismo é, praticamente todo, utilizado para a síntese do heme, é provável que desempenhe o papel de controlador desta síntese. Admite-se, assim, que a quantidade de heme produzido exerce um efeito de *feedback* sobre a actividade da ALA-S: a produção de heme inibe a actividade da ALA-S e uma necessidade acrescida de heme estimula-a. Da maior ou menor actividade desta enzima resultará, portanto, a maior ou menor intensidade de síntese do heme.

Pela sua afinidade com os grupos sulfidrílo (SH⁻), o chumbo interfere em vários pontos da cadeia de síntese do heme, inibindo a acção de enzimas catalisadoras deste processo.

Nos eritrócitos, a elevada afinidade do chumbo para ligação a proteínas é de modo mais intenso e precoce verificada com a ALA-D, resultando na inibição da sua actividade (SARYAN e LENZ, 1994; BERGDAHL, 1998). Por ordem decrescente de intensidade registam-se, ainda, inibições ao nível da ferro-quelatase, da coporfirinogénio-oxidase e da porfobilinogénio-desaminase (DUC, KAMINSKY e KLEIN, 1994).

Na sequência destas acções inibitórias acumulam-se os respectivos substratos, verificando-se uma elevação dos níveis sanguíneos e da excreção urinária de ácido δ-amino-levulínico (ALA) e de coproporfirina III (Copro III), bem como dos níveis eritrocitários de protoporfirina IX (PPE).

A diminuição da síntese do heme conduz, entretanto, por um mecanismo de retroalimentação (*feed-back negativo*), ao aumento da actividade da sintetase do ALA (ALA-S) com a consequente elevação dos níveis de produção de ALA, o que contribui, dada a inibição da sua transformação, para o aumento dos níveis sanguíneos e urinários deste substrato (KAPLAN, 1983).

A interferência do chumbo ao nível da ferro-quelatase impede a incorporação do ferro nos anéis porfirínicos da protoporfirina IX.

Para TAKETANI e TOKUNAGA (1981) e DAILEY e FLEMING (1983), o chumbo interage directamente com aquela enzima inibindo a sua actividade (JACOBS *et al.*, 1998). Segundo outros estudos, contudo, o chumbo não inibe directamente a ferro-quelatase mas sim a redução do ferro férrico em ferro ferroso, forma necessária à incorporação na protoporfirina uma vez que o ião férrico não é utilizável pela enzima (LABBÉ, 1977; JACOBS *et al.*, 1998; LAUWERYS, 1999).

Adicionalmente, segundo TAKETANI (1993) e BARNAM-HUCKINS (1997), o chumbo diminui a captação de ferro mediada pela transferrina, bem como suprime a síntese de transferrina no tecido eritróide (JACOBS *et al.*, 1998).

A impossibilidade de o ferro se incorporar na protoporfirina (o que acontece quer por efeito do chumbo quer quando existe défice de ferro) permite a sua substituição pelo zinco nos mesmos locais de ligação, sendo este novo complexo entre a protoporfirina IX e o zinco (protoporfirina-zinco — PPZ) que se irá ligar à globina em substituição do heme (LAMOLA e YAMANE, 1974; BLUMBERG *et al.*, 1977; WALDRON, 1980; FISCHBEIN *et al.*, 1982; IPCS, 1995; GOYER, 1996; LABBÉ, VREMAN e STEVENSON, 1999).

Os efeitos do chumbo na síntese do heme fazem sentir-se mesmo em situações de baixa exposição, podendo ocorrer quando a plumbémia é inferior a 40 µg/dL, embora a este nível não sejam considerados como adversos (SCOEL, 2000).

MASCI *et al.*, em estudo envolvendo trabalhadores sujeitos a doses de exposição externa entre 1 e 23 µg/m³ ao longo de 7 anos, verificaram que mesmo a níveis de plumbémia que consideraram baixos (entre 5 e 48 µg/dL) se registava uma associação com os valores da PPZ, os quais baixavam progressivamente à medida que as taxas da plumbémia (Pb-S) se reduziam (de uma variação entre 7 e 45 µg/dL em 1988 para uma variação entre 2 e 47 µg/dL em 1994, com variação da mediana de 22 para 11 µg/dL e da média geométrica de 21,9 para 9,5 µg/dL) (MASCI *et al.*, 1998).

Segundo a OSHA, a partir de níveis de Pb-S de 40 µg/dL há uma relação exponencial com a inibição da ALA-D e com o aumento da PPZ. A partir de 40 µg/dL de Pb-S, mais de 20% dos indivíduos apresentará uma inibição da ALA-D de 70% e a níveis de 50 µg/dL perto de 100% evidenciará um acréscimo da PPZ (OSHA, 1993).

Parece, além disso, que existe uma diferente susceptibilidade individual relativamente aos efeitos do chumbo sobre a cadeia enzimática da síntese do heme.

A enzima ALA-D possui dois alelos co-dominantes, 1 e 2. SITHISARANKUL et al., em estudo sobre 65 trabalhadores expostos (44 com genótipo ALA-D¹⁻¹ e 21 com genótipo ALA-D¹⁻²), verificaram que o ALA plasmático dos indivíduos “1-1” era significativamente maior que o dos indivíduos “1-2” (p= 0,01), sugerindo que os portadores do primeiro genótipo poderão ser, assim, mais susceptíveis à acção do chumbo (SITHISARANKUL et al., 1997).

Também ALEXANDER et al. verificaram que os indivíduos ALA-D¹⁻¹ apresentavam maiores níveis de PPZ que os ALA-D¹⁻², diferença mais pronunciada a partir de plumbémias de 40 µg/dL, sugerindo que a forma ALA-D¹⁻² se liga de forma mais forte ao chumbo, tornando-o menos biodisponível e, portanto, com menor liberdade para agir sobre a ferro-quelataase (ALEXANDER et al., 1998b).

Em indivíduos com Pb-S superior a 20 µg/dL, SAKAI et al. verificaram que os portadores de genótipo ALA-D¹⁻¹ apresentavam níveis de PPZ significativamente mais elevados que os de genótipo ALA-D¹⁻² e que, acima de 40 µg/dL, tinham também mais altos níveis de ALA-U e de ALA no sangue. Concluíram, deste modo, que o genótipo ALA-D¹⁻¹ representa uma maior susceptibilidade à perturbação do metabolismo do heme pelo chumbo (SAKAI, MORITA e ARAKI, 1999).

Estes estudos corroboram, assim, as conclusões de SCHWARTZ et al., que sugeriram que o genótipo ALA-D¹⁻² representaria um sistema protector contra os efeitos do chumbo e que a constituição genotípica da ALA-D poderia conduzir a situações de difícil entendimento ao constatarem que, a um mesmo nível de exposição, os indivíduos ALA-D¹⁻² podiam apresentar mais elevados níveis de Pb-S (sangue total) mas menos intensos efeitos que os indivíduos ALA-D¹⁻¹ (SCHWARTZ et al., 1995).

A diminuição da síntese do heme implica a alteração da síntese da hemoglobina. Sendo o heme, entretanto, uma proteína constituinte do citocromo A³, responsável pela produção de adenosina trifosfato (ATP), uma vez que o ATP está na origem da produção de energia nas células a inibição da síntese do heme conduzirá, também, a um decréscimo da eficiência do metabolismo celular (PUTNAM, 1986).

Por outro lado, embora por mecanismo não completamente elucidado, a diminuição da síntese da hemoglobina, em resultado da acção do chumbo, parece estar igualmente associada a uma diminuição da síntese da globina. WHITE e HARVEY (1972) registaram uma assincronia na produção das cadeias α e β e, posteriormente, o mesmo WHITE (1975) postulou que um verificado aumento da síntese das cadeias α , notado em trabalhadores expostos a chumbo, se deveria a fenómenos de compensação (WALDRON, 1980; IPCS, 1995).

O risco de anemia pela exposição a chumbo não se esgota, porém, na sua interferência ao nível da síntese da hemoglobina, havendo também uma acção directa (hemolítica) sobre os eritrócitos circulantes, reduzindo a sua vida-média (*GRANDJEAN et al., 1989; LANDRIGAN, 1989, 1991 e 1994;*).

HERNBERG (1967), citado por WALDRON, detectou que, principalmente nas exposições elevadas e prolongadas, existe uma diminuição da vida média dos eritrócitos. Não se conhece com exactidão o mecanismo determinante do fenómeno mas, este e outros estudos (*VINCENT e BLACKBURN, 1959, HASSAN et al., 1967; SECCHI et al., 1973*) permitiram constatar que o chumbo inibe a actividade da ATPase (adenosina-trifosfatase) na membrana eritrocitária, com a consequente perda do potássio intracelular e diminuição do volume celular. Este facto, bem como as alterações da fragilidade mecânica da membrana que também se registam, estaria na origem da deformação das células e sua sequente hemólise (*QAZI, e MADAHAR, 1971; WALDRON, 1980; GOYER, 1996; APOSTOLI, 1998; LAUWERYS, 1999*).

Por seu turno, Horiguchi et al., em estudo sobre trabalhadores expostos, verificaram que a deformabilidade (capacidade de adaptação a uma pressão externa) dos eritrócitos diminui significativamente com o aumento da dose interna de chumbo, imputando o facto a alterações na estrutura da membrana (diminuição da permeabilidade por aumento do colesterol e dos fosfolípidos da camada externa) induzidas pela ligação do chumbo (*HORIGUCHI et al., 1991*).

Também a actividade da pirimidina-5-dinucleotidase (P5N) eritrocitária, enzima responsável pela metabolização dos nucleótidos pirimidínicos, evitando a sua acumulação, é marcadamente inibida pelo chumbo. A consequente aglomeração e depósito de ácidos nucleicos, que determina o aparecimento de ponteados basófilos nos eritrócitos, altera o metabolismo energético na membrana eritrocitária, afectando a sua estabilidade e, por consequência, a vida média do eritrócito (*SAKAI, ARAKI e USHIO, 1988 e 1990; MARQUÉS MARQUÉS, 1993; FAIRBANKS e KLEE, 1994; GOYER, 1996*).

Dado que a P5N é de localização citoplasmática e a ferro-quelatase mitocondrial, a inibição destas enzimas representará dois diferentes passos da impregnação pelo chumbo. Assim, a inibição da actividade da P5N será expressão de um efeito imediato do chumbo, enquanto a inibição da ferro-quelatase, aferida pelo aumento da PPZ, será expressão do efeito cumulativo (*BRUNET et al., 1988*).

3.3 Efeitos sobre o sistema nervoso

O chumbo tem uma acção neurotóxica central e periférica.

Em situações de exposição aguda, o compromisso do sistema nervoso central revela-se por fenómenos de extravasão hemática, proliferação endotelial, necrose de células endoteliais e exsudação perivascular. Regista-se edema cerebral e cerebeloso evocando uma ruptura da barreira hemato-encefálica. Na exposição crónica prolongada, entretanto, as alterações são apenas hipotéticas e extrapoladas de estudos de experimentação animal (DUC, KAMINSKY e KLEIN, 1994).

Alguns autores postulam que o chumbo interfere com o metabolismo normal de alguns neurotransmissores, incluindo a acetilcolina (SILBERGELD et al., 1982; MODAK et al., 1975) e as catecolaminas (SILBERGELD e CHISOLM, 1976) (*citações em WALDRON, 1980 e LAUWERYS, 1999*).

PAYTON et al. verificaram que o metabolismo da epinefrina pode ser influenciado pela exposição a baixos níveis de chumbo. Em estudo sobre 645 indivíduos com plumbémia média de 8,2 µg/dL (variação entre 4 a 26 µg/dL), verificaram que a excreção urinária de epinefrina se associava positiva e significativamente com os níveis de Pb-S e que a um aumento de Pb-S de 10 µg/dL correspondia um aumento da excreção urinária de epinefrina de 11 g/24horas. Contudo, não encontraram associação, pelo menos significativa, entre a Pb-S e a excreção de norepinefrina, de dopamina ou de serotonina (PAYTON et al., 1993).

Uma acção activadora ao nível das proteínas quinases foi, também, estudada como eventual razão para os efeitos neurotóxicos do chumbo. MARKHOVAC e GOLDSTEIN (1988) verificaram que o chumbo activa a proteína quinase-C, o que poderia levar a alterações na barreira hemato-encefálica. E BRESSLER e GOLDSTEIN (1991) constataram que o chumbo pode, por esta acção, estimular a libertação espontânea de neurotransmissores. Estes últimos autores, contudo, verificaram que o chumbo poderia, também, inibir a libertação dos neurotransmissores ao bloquear, em determinadas situações, os canais do cálcio (que se abrem por estimulação do influxo nervoso) (DUC, KAMINSKY e KLEIN, 1994; GOYER, 1996; LAUWERYS, 1999).

Alguns estudos (McGILLION, 1973, DHAR, 1975 e WATSON, 1975) indiciaram sobre uma eventual acção neurotóxica do chumbo mediada não directamente pelo próprio metal mas por via da acumulação de ALA (originado na inibição enzimática da ALA-desidratase) em células cerebrais (WALDRON, 1980).

SITHISARANKUL et al., partindo dos estudos de SILBERGELD e LAMON (1980, 1982), postularam que se os efeitos neurológicos do chumbo são parcialmente devidos à acumulação do ALA, os indivíduos portadores do genótipo ALA-D¹⁻² estariam melhor protegidos, assinalando que tal era consistente com os resultados do estudo sobre efeitos neurofisiológicos do chumbo efectuado por BELLINGER et al. (1994) que verificaram,

nestes indivíduos, melhores *performances* nos testes de avaliação da atenção (SITHISARANKUL *et al.*, 1997).

A toxicidade do chumbo ao nível do Sistema Nervoso Central (SNC) manifesta-se por alterações de carácter neuro-comportamental, reconhecendo-se que a exposição profissional prolongada conduz a queixas inespecíficas como ansiedade, perda de memória e dificuldade de concentração.

JEYARATNAM *et al.*, comparando resultados de testes efectuados em trabalhadores expostos e não-expostos, verificaram que os primeiros tinham significativamente mais alterações ao nível da velocidade de percepção motora, das capacidades de atenção e concentração, da destreza manual e da coordenação olhos-mãos, bem como mais perturbações do humor e da ansiedade (JEYARATNAM *et al.*, 1986). Também SCHWARTZ *et al.* constatarem associações consistentes entre a plumbémia e o decréscimo de resultados de testes neuro-comportamentais, particularmente no que respeita à destreza manual e à memória verbal (SCHWARTZ *et al.*, 1993).

Estes e outros estudos sugeriram a possibilidade de interferências do chumbo com o metabolismo das catecolaminas como base explicativa para as alterações comportamentais.

ONG *et al.* já haviam identificado, comparando um grupo de trabalhadores expostos (Pb-S média de 43,2 µg/dL; variação entre 20,2 a 75,4 µg/dL) com um grupo de não-expostos (Pb-S média de 12,7 µg/dL), que as excreções urinárias de HVA (ácido homovanílico) e de VMA (ácido vanilmandélico) eram maiores no grupo exposto, embora apenas se registasse uma associação significativa com a elevação da plumbémia ($p < 0,01$) em relação ao HVA. Constataram que tais resultados eram menos concludentes que os registados em semelhantes estudos anteriormente efectuados, quer em animais de laboratório quer em crianças (GOLTER e MICHAELSON, 1975; SILBERGELD e CHISOLM, 1976; SILBERGELD e HRUSKA, 1980), sugerindo que tal se poderia dever às menores concentrações de chumbo no sangue que caracterizavam o grupo de expostos visado neste estudo (ONG *et al.*, 1989). Investigações posteriores confirmaram esta correlação positiva entre a excreção urinária de VMA e a plumbémia, identificando, além disso, um mesmo tipo de associação com os níveis de protoporfirina-zinco (HAI-WANG *et al.*, 1995; TANG *et al.*, 1995).

De acordo com DALLY, a partir de concentrações de plumbémia entre 40 e 69 µg/dL registam-se alterações da memória e das capacidades oculo-motoras (DALLY, 1988). EHLE e McKEE (1990), entretanto, efectuaram uma revisão dos trabalhos de investigação relacionando a exposição a chumbo e os resultados de testes psicológicos e concluíram que, face aos dados analisados, não existiam evidências concludentes de que se verifiquem efeitos neurológicos em adultos com plumbémias abaixo de 50 µg/dL (citação em SOLLIWAY *et al.*, 1994).

Mais recentemente, HANNINEN et al. estudaram trabalhadores com exposições de duração entre 1 e mais de 30 anos. Verificaram haver uma associação entre os níveis de plumbémia e as alterações registadas em testes de avaliação das capacidades oculomotoras e visuo-espaciais, da atenção e da compreensão verbal. E, avaliando os resultados, sugeriram que a exposição de longa duração, com plumbémias superiores a 50 µg/dL, causa um risco de arrastada ou permanente perturbação funcional do SNC e que exposições de menor intensidade estarão associadas a efeitos mais ligeiros e limitados, cuja reversibilidade e prognóstico deverão ser investigados (HANNINEN et al., 1998).

Procurando uma síntese, MEYER-BARON e SEEGER, numa meta-análise de 22 estudos sobre alterações neuro-comportamentais relacionáveis com a exposição a chumbo, relataram que a níveis de plumbémia de 40 µg/dL se verificam alterações em diversos tipos de testes, indiciando sobre perturbações ao nível do processamento central da informação e, especialmente, das funções de organização visuo-espacial e da memória de curto prazo. Neste sentido, estes autores defendem que o valor de 70 µg/dL não pode ser considerado um limite adequado, tendo em vista a prevenção da diminuição, a prazo, das *performances* neuro-comportamentais (MEYER-BARON e SEEGER, 2000).

Ao nível do Sistema Nervoso Periférico (SNP), de acordo com FULLERTON (1966) e DUPUY et al. (1984), a toxicidade do chumbo manifesta-se por degenerescência axonal e desmielinização segmentar (DUC, KAMINSKY e KLEIN, 1994; LANDRIGAN, 1994).

Os nervos motores são mais afectados que os sensitivos e, segundo referências da EPA (1986), alterações na velocidade de condução destes nervos são detectáveis a níveis sanguíneos de chumbo de 40 µg/dL (GOYER, 1996).

A acção tóxica do chumbo atinge de modo mais precoce o nervo cubital (SEPPÄLÄINEN, HERNBERG e KOCK, 1979), verificando-se em alguns estudos (SEPPÄLÄINEN e HERNBERG, 1980; SEPPÄLÄINEN et al., 1983) que a diminuição da velocidade de condução neuronal é registável a níveis de plumbémia entre 30 e 40 µg/dL (LANDRIGAN, 1994).

Esta relação dose-efeito está em consonância com os estudos de CHIA et al. (1996), que estimaram não haver risco de alterações da velocidade de condução nos nervos cubital e mediano se a plumbémia se mantiver abaixo de 40 µg/dL mas, que o nível *sem efeito* é inferior a esta concentração (LAUWERYS, 1999).

3.4 Efeitos sobre o rim

A toxicidade do chumbo ao nível renal pode evidenciar-se por dois distintos tipos de lesão: uma alteração tubular aguda, reversível, e uma nefropatia crónica intersticial.

A lesão tubular localiza-se ao nível proximal, caracterizando-se por alterações de tipo funcional e morfológico. Embora mais característica na criança, foi já descrita em trabalhadores expostos, evidenciando-se clinicamente por uma síndrome de Fanconi com aminoacidúria, glicosúria e fosfatúria (WALDRON, 1980; KIM *et al.*, 1995; GOYER, 1996), parecendo que as alterações funcionais se relacionam com uma interferência do chumbo ao nível da respiração e da fosforilação mitocondriais (GOYER, 1996).

Na nefropatia por chumbo é característica a presença inicial de corpos de inclusão nuclear nas células tubulares, devidos à formação de complexos chumbo/proteína, os quais se tornam menos presentes à medida que a atrofia tubular progride e se desenvolve uma fibrose intersticial (KHALIL-MANESH *et al.*, 1992a).

MOORE *et al.* (1973) sugeriram que os complexos chumbo/proteína se devem a uma ligação entre o chumbo e grupos carboxilo de aminoácidos (GOYER, 1996). E CRAMER *et al.* (1974, 1975) verificaram, através de biópsias, que as inclusões eram detectáveis em trabalhadores expostos há menos de um ano, sem quaisquer outro tipo de alterações, enquanto em trabalhadores com mais de quatro anos de exposição não se observavam as inclusões, embora se registassem quantidades elevadas de tecido fibroso peritubular e intersticial (KHALIL-MANESH *et al.*, 1992a).

O mesmo CRAMER (1974) caracterizou em 3 as fases de resposta renal à exposição prolongada ao chumbo: (1) uma primeira fase (inferior a 1 ano) em que se detectam inclusões nucleares e uma elevada excreção urinária de chumbo, mas em que a função renal se mantém inalterada; (2) uma segunda fase (de vários anos) em que as células tubulares vão deixando de apresentar as inclusões, a excreção urinária de chumbo se torna menor e se vai desenvolvendo uma fibrose intersticial, mas ainda sem perturbação da função renal; (3) a última fase, posterior, que se caracteriza por insuficiência renal (LAUWERYS, 1999).

Os efeitos do chumbo ao nível renal e os respectivos mecanismos de acção têm sido alvo de ampla investigação.

O chumbo diminui a excreção urinária de ácido úrico, provavelmente por aumento da reabsorção tubular de uratos, o que explica a frequente concomitância de gota com a nefropatia crónica induzida pelo chumbo (WALDRON, 1980; GOYER, 1996).

Alguns estudos (FACTOR-LIVAK, *et al.*, 1991; GRAZIANO *et al.*, 1992) indicam que o chumbo, pela sua acção ao nível renal, poderia reduzir a produção de eritropoietina contribuindo, assim, para a anemia de causa saturnínica (LAUWERYS, 1999).

PAYTON *et al.*, em estudo sobre 744 trabalhadores expostos a baixas doses (Pb-S média de 8,1 µg/dL; variação entre 5 a 26 µg/dL) constataram uma associação negativa

significativa entre a Pb-S e o *clearance* da creatinina, estimando que um aumento de 10 µg/dL na Pb-S originava um decréscimo de 10,4 mL/min no *clearance*. Sugeriram, nesta base, que a exposição a baixos níveis de chumbo se correlaciona com um significativo decréscimo da função renal (PAYTON *et al.*, 1994).

BOSCOLO *et al.* (1978) observaram, em trabalhadores moderadamente expostos, uma redução da actividade da caliceína, proteína sintetizada no rim cuja excreção está diminuída nos indivíduos portadores de hipertensão essencial. Para LAUWERYS, contudo, esta redução seria devida à exposição simultânea a cádmio (LAUWERYS, 1999), facto que é coincidente com o estudo de ROELS *et al.* que, em 3 grupos de trabalhadores normotensos expostos a cádmio, a mercúrio ou a chumbo, apenas registaram alterações da actividade da caliceína nos indivíduos do grupo exposto a cádmio (ROELS *et al.*, 1990).

A síntese de vitamina D, necessária à absorção intestinal de cálcio e à sua reabsorção óssea, requer a presença de uma hidroxilase renal. Segundo GOYER, o chumbo inibe a actividade desta enzima, levando à diminuição da síntese da vitamina D e, portanto, perturbando o metabolismo do cálcio (GOYER, 1996). Neste âmbito, MAHAFFEY *et al.* (1973) verificaram uma correlação negativa entre a plumbémia e a taxa sérica de 1,25-dihidroxicolecalciferol (forma activa da vitamina D) em jovens de 1 a 16 anos (LAUWERYS, 1999) e ROSEN *et al.* (1980) confirmaram o mesmo tipo de associação e constataram que a inibição da activação da vitamina D se regista a níveis de plumbémia inferiores a 25 µg/dL (MASON, 1990; LANDRIGAN, 1994).

Em trabalhadores expostos a chumbo (Pb-S média de 32 µg/dL com máximo de 60 µg/dL), GREENBERG *et al.* (1986) não detectaram diferenças entre os níveis sanguíneos de 1,25 dihidroxi-vitamina D (metabolito da vitamina D formado nos túbulos renais) quando comparados com os registados em indivíduos não-expostos. MASON *et al.*, contudo, verificaram que, para elevados valores de plumbémia, se constatava uma associação positiva entre esta e os níveis de 1,25-dihidroxi-vitamina D no sangue. Segundo estes autores, a contradição entre estes resultados e os dos anteriores estudos evidencia que existe, de facto, uma interacção entre o chumbo sanguíneo e a vitamina D mas que, embora o mecanismo não seja conhecido, esta interacção parece ser independente das doses depositadas pela exposição acumulada, estando apenas relacionada com os níveis de chumbo no sangue e só se manifestando a concentrações superiores a 60 µg/dL (MASON *et al.*, 1990).

De acordo com LAUWERYS, a exposição a chumbo que determine plumbémias não superiores a 60 ou 70 µg/dL não originará alterações significativas da função renal (LAUWERYS, 1999).

Alguns estudos envolvendo trabalhadores expostos a chumbo sinalizam, contudo, diferentes indicações: OSTERLOH *et al.* detectaram sinais de disfunção renal a níveis de

plumbémia de 40 µg/dL (OSTERLOH *et al.*, 1989); MOUW *et al.* (1978) e SUKETA *et al.* (1979) sugerem que as lesões renais podem ocorrer a níveis inferiores a 30 µg/dL; EMMERSON (1973), CAMPBELL *et al.* (1977) e BATUMAN *et al.* (1981) referem que a níveis de plumbémia desde 40 µg/dL se pode mesmo instalar a nefropatia crónica determinada pela acção deste metal (KHALIL-MANESH *et al.*, 1992b).

3.5 Efeitos sobre o sistema cardiovascular

A exposição crónica a doses elevadas de chumbo foi, desde o princípio do século XX, relacionada com um aumento da incidência de hipertensão arterial e de acidentes cardiovasculares (DINGWALL-FORDYCE, 1963, citado por LANDRIGAN, 1989).

Estudos epidemiológicos mais recentes sugeriram, entretanto, que a exposição, mesmo a doses relativamente baixas, estaria associada a significativos aumentos da pressão arterial. E estudos toxicológicos como os de PIRKLE *et al.* vieram defender a existência desta associação, sugerindo que ela seria mediada pelos efeitos tóxicos do chumbo ao nível renal e por uma acção tóxica directa sobre o tecido muscular liso dos vasos sanguíneos (PIRKLE *et al.*, 1985; LANDRIGAN, 1989).

Os trabalhos de CHAI e WEBB (1988) permitiram verificar que o chumbo pode conduzir a uma vasoconstrição, pelo facto de originar um decréscimo da actividade das bombas de sódio e potássio ligadas à ATPase e, assim, estimular as trocas entre cálcio e sódio com aumento do cálcio intracelular (DUC, KAMINSKY e KLEIN, 1994; IPCS, 1995; GOYER, 1996).

CAMPBELL (1985), por outro lado, detectou aumentos da actividade plasmática da renina, da angiotensina e da enzima conversora da angiotensina, correlacionados positivamente com a plumbémia (LAUWERYS, 1999).

Embora a investigação sobre a interferência do chumbo com o sistema renina-angiotensina não seja concludente (DUC, KAMINSKY e KLEIN, 1994), segundo o IPCS este sistema é de facto afectado e induz uma hiperactividade simpática, aumentando a intensidade de resposta dos receptores α -adrenérgicos e a sensibilidade aos estímulos por parte dos receptores β -adrenérgicos e dopaminérgicos (IPCS, 1995).

Os estudos de SHAPER (1982) e POCOCK (1984) na Grã-Bretanha e de AWAD (1981), em França, concluíram pela inexistência de uma não-associação entre plumbémia e pressão arterial (DALLY, 1988). Contudo, diversos estudos epidemiológicos levaram a EPA (1989) a referenciar haver suficiente evidência de que existe uma associação, na população em geral, entre o aumento da tensão arterial e a elevação dos níveis sanguíneos de chumbo (GOYER, 1996).

Investigações efectuadas em grupos ocupacionalmente expostos, como as de PARKINSON et al., concluíram haver uma ligeira associação, embora não-significativa, entre a plumbémia e a tensão arterial (PARKINSON, et al., 1987; STAESSEN et al., 1990), enquanto DE KORT et al. constataram que a tensão arterial era mais elevada em trabalhadores expostos que em não-expostos e que havia uma associação significativa ($p < 0.05$) entre a plumbémia e a pressão arterial. (DE KORT et al., 1987).

O chumbo como factor de risco de hipertensão arterial permanece, assim, uma questão controversa (MOREAU et al., 1982; DALLY, 1988; MICHAELS, ZOLOTH e STERN, 1991).

MOLLER e KRISTENSEN, num estudo sobre 1.052 casos, encontraram uma associação positiva fraca entre a Pb-S e a pressão sistólica, bem como entre a Pb-S e doença cardiovascular. Verificaram, contudo, que esta associação não tinha significado em termos individuais, embora pudesse ser considerado um risco não-negligenciável em termos populacionais (MOLLER e KRISTENSEN, 1992).

Num estudo envolvendo 809 trabalhadores expostos observou-se, igualmente, uma pouco expressiva associação entre a plumbémia e a pressão sistólica. No entanto, verificou-se que esta relação ainda era menor quando tidos em conta factores de confundimento (consumo de álcool e tabaco, idade, índice de massa corporal) e que nenhuma associação se registava entre a Pb-S e a pressão diastólica (MAHESWARAN, GILI e BEEVERS, 1993).

HERTZ-PICCIOTTO e CROFT, por seu lado, analisaram a investigação efectuada acerca das relações entre plumbémia e pressão arterial. Verificaram resultados em alguns casos contraditórios e abordagens metodológicas que impedem uma conclusão clara. Concluíram que parece haver uma pequena associação dose-resposta a níveis de plumbémia da ordem dos 30 a 40 $\mu\text{g/dL}$ e que, a despeito da impossibilidade de uma resposta concludente, uma pequena influência da plumbémia na pressão arterial pode ter consequências em relação a doenças cardiovasculares debilitantes e fatais (HERTZ-PICCIOTTO e CROFT, 1993). São conclusões similares às de KRISTENSEN que, em 1989, publicou uma revisão da literatura sobre a questão, concluindo haver uma relação entre a exposição a chumbo e a pressão arterial, mesmo a níveis de plumbémia inferiores a 30 $\mu\text{g/dL}$, bem como um aumento da incidência de doenças cerebrovasculares em trabalhadores que tenham estado expostos a chumbo (KRISTENSEN, 1989).

Segundo a IPCS, em síntese, apesar da muita investigação realizada não está demonstrada uma relação causal entre os níveis de chumbo no sangue e a tensão arterial ou outros efeitos no sistema cardiovascular e os mecanismos eventualmente envolvidos permanecem por esclarecer (IPCS, 1995).

3.6 Efeitos sobre os órgãos reprodutores

A intoxicação severa pelo chumbo está associada a um risco acrescido de esterilidade e de aborto espontâneo, bem como de morbilidade e de mortalidade peri-natais. Os riscos potenciais de uma exposição de baixa intensidade, porém, não estão ainda completamente elucidados (LAUWERYS, 1999).

No homem, diversos estudos conduziram a diferentes e, algumas vezes, contraditórios resultados, estando ainda por estabelecer um consenso sobre o tipo de efeitos e o modo como eles se produzem.

ASSENNATO et al., num estudo envolvendo 18 trabalhadores expostos, verificaram, em comparação com um grupo de não-expostos, um decréscimo significativo ($p < 0,025$) do número de espermatozóides. Mas não detectaram diferenças nas concentrações hormonais, sugerindo haver um efeito tóxico directo na produção ou no transporte de esperma (ASSENNATO et al., 1986). O mesmo tipo de decréscimo, associado aos níveis de plumbémia, foi igualmente constatado em outras investigações (FISHER-FISCHBEIN, 1987; LERDA et al., 1992; ALEXANDER et al., 1998a).

TELISMAN et al., estudaram 149 trabalhadores entre os 20 e os 43 anos, dos quais 98 expostos, com Pb-S entre 12 e 66 $\mu\text{g/dL}$, verificando que, mesmo em exposições que classificaram de moderadas ($\text{Pb-S} < 40 \mu\text{g/dL}$), se pode registar uma redução da qualidade do sémén (diminuição da densidade espermática, diminuição do número total, da mobilidade e da viabilidade dos espermatozóides, maior prevalência de espermatozóides anormais e menor nível de fosfatase ácida e de ácido cítrico no líquido seminal) sem, contudo, haver evidência conclusiva de alteração da capacidade reprodutora (TELISMAN et al., 2000).

O mecanismo pelo qual o aumento da plumbémia conduz a uma diminuição da produção espermática não está determinado. Um efeito directo na função testicular ou perturbações na regulação hormonal da espermatogénese são hipóteses sugeridas em estudos experimentais (SOKOL et al., 1985; SOKOL, 1990; THOREAUX-MANLAY, 1995). Contudo, apesar de alguns trabalhos terem associado a exposição profissional a chumbo com uma diminuição dos níveis de testosterona (BRAUNSTEIN et al., 1978; RODAMILIANS et al., 1988; NG et al., 1991) ou com um aumento dos níveis da hormona luteinizante (LH) ou da hormona estimulante do folículo (FSH) (BRAUNSTEIN et al., 1978; GUATAFSON et al., 1989; NG et al., 1991), nenhum identificou claramente uma perturbação ao nível do eixo hipotálamo-hipofisário-testicular (ALEXANDER et al., 1998a).

McGREGOR e MASON, investigando 90 trabalhadores expostos em diferentes actividades profissionais, detectaram um pequeno aumento da FSH correlacionado com a plumbémia a partir de 47 $\mu\text{g/dL}$, sugerindo haver um efeito tóxico directo sobre os

tubos seminíferos. Não detectaram alterações nas concentrações sanguíneas de testosterona, mas verificaram uma correlação positiva entre os níveis de LH e o tempo de exposição, advertindo para a hipótese de um efeito ao nível do eixo hipotálamo-hipofisário (McGREGOR e MASON, 1990).

Com base numa recente revisão de 32 estudos experimentais e 22 estudos epidemiológicos, APOSTOLI et al. concluíram, em síntese, que concentrações sanguíneas de chumbo superiores a 40 µg/dL parecem estar associadas a um decréscimo do número, volume, motilidade e alterações morfológicas dos espermatozóides, bem como, possivelmente, com um ligeiro efeito sobre o comportamento endócrino. No seu entender, contudo, permanece por esclarecer se o mecanismo de acção se situa num efeito directo a diferentes níveis dos órgãos reprodutores, no controlo endócrino da reprodução ou em ambos, bem como qual a importância do depósito de chumbo nos tubos seminíferos ou nos próprios espermatozóides (APOSTOLI et al., 1998).

O polimorfismo genético da ALA-D poderá, por seu turno, influenciar a susceptibilidade no que respeita à toxicidade sobre os órgãos reprodutores. ALEXANDER et al., comparando dois grupos de trabalhadores (ALA-D¹⁻¹ e ALA-D¹⁻²), verificaram que os parâmetros de qualidade do sêmen (contagem e concentração espermáticas) estavam diminuídos nos indivíduos ALA-D¹⁻¹, o que, portanto, seria sugestivo do efeito protector do genótipo ALA-D¹⁻² (ALEXANDER et al., 1998b).

O risco de infertilidade (definida como a não-ocorrência de gravidez num casal) foi estudado em função da plumbémia registada nos homens. Verificou-se que cresce progressivamente com o incremento da plumbémia desde os mais baixos níveis (< 10 µg/dL), permitindo aos autores suportar a hipótese de que a exposição a chumbo, mesmo a baixas doses, aumenta o risco de infertilidade no sexo masculino (SALLMÄEN, LINDBOHR e NURMINEN, 2000), o que, aliás, já anteriormente havia sido sugerido (LINDBOHR et al., 1991).

No que respeita às mulheres em idade fértil, as possíveis relações de processos associados à função reprodutora com a exposição a chumbo têm igualmente sido alvo de atenta investigação científica.

Um recente estudo de APOSTOLI et al. sobre o tempo necessário para engravidar (TTP – *time to pregnancy*), abrangendo 251 mulheres expostas a chumbo e 119 não-expostas, embora considerado como não-conclusivo em virtude da dificuldade de controlo das inúmeras variáveis em causa, permitiu constatar um maior TTP nas trabalhadoras com mais alto nível de exposição, sugerindo aos autores a existência de um efeito desfavorável da exposição (APOSTOLI et al., 2000).

A exposição a chumbo parece estar relacionada com uma maior frequência de aborto espontâneo.

Estudos como os de NORDSTROM et al. (1978) e de McMICHAEL et al. (1986), citados pelo IPCS, sinalizaram uma maior incidência de aborto espontâneo em grávidas residindo perto de unidades industriais laborando com chumbo. No primeiro destes estudos, além disso, detectou-se que esta incidência era ainda maior no caso de grávidas que haviam estado ocupacionalmente expostas antes ou durante a gravidez e, maior ainda, se o mesmo se verificava simultaneamente com o pai (IPCS, 1995).

De igual modo, segundo um estudo efectuado em 668 mulheres na cidade do México entre 1994 e 1996, exposições baixas ou moderadas parecem aumentar o risco de aborto espontâneo (BORJA-ABURTO et al., 1999).

Eventuais relações entre a exposição a chumbo e a evolução da gravidez encontram, ainda, diferentes resultados na investigação científica.

Embora existam referências a uma diminuição do tempo de gestação em mulheres grávidas com plumbémias superiores a 23 µg/dL (MOORE et al., 1982), ou mesmo maiores que 12 µg/dL (DIETRICH et al. 1986), estudos mais recentes (GRAZIANO et al., 1990; BELLINGER et al., 1991) não confirmaram tal situação (IPCS, 1995).

NEEDLEMAN et al., não encontraram associação entre os níveis de chumbo medidos no cordão umbilical quer com o baixo peso à nascença, quer com uma diminuição do tempo de gestação (NEEDLEMAN et al., 1984). Na Noruega, contudo, um estudo em 1.886 recém-nascidos de mães expostas a chumbo constatou um risco aumentado de baixo peso à nascença, bem como uma associação dose-dependente para o baixo peso à nascença e o parto a pré-termo (IRGENS et al., 1998).

Um outro estudo, relativo a 459 partos a termo e 161 a pré-termo em mulheres da cidade do México, revelou haver uma associação provável entre a exposição a chumbo e os partos a pré-termo nas primíparas, tal não se verificando, contudo, em relação às múltiparas (TORRES-SÄANCHEZ, 1999).

Existem poucos dados sobre possíveis efeitos teratogénicos relacionados com a exposição a chumbo, embora Oliver, em 1911, tenha descrito uma associação entre esta e a incidência de macrocefalia.

Numa investigação sobre 4.354 casos de recém-nascidos de gravidezes com pelo menos 20 semanas de evolução, verificou-se que a incidência de pequenas mal-formações (hemangiomas e linfangiomas, papilas dérmicas, testículo incluso) se associava com os níveis de chumbo no cordão umbilical. Contudo, não havendo relação com nenhum defeito em particular, os autores sugeriram que o chumbo poderá apenas interagir com outros factores para incrementar o risco de um acontecimento de tipo teratogénico (NEEDLEMAN et al., 1984).

3.7 Efeitos imunotóxicos

Existem pelo menos indícios de que a exposição ocupacional a chumbo determina efeitos no sistema imunitário.

EWERS et al. (1982) verificaram, em trabalhadores com plumbémias entre 21 e 85 µg/dL, uma maior susceptibilidade a infecções e uma significativa supressão dos níveis de IgA, indiciando sobre a existência de uma acção imunotóxica induzida pela exposição a chumbo (IPCS, 1995).

Estudando dois grupos de trabalhadores (expostos e ex-expostos a chumbo), COSCIA et al. avaliaram o comportamento de parâmetros da imunidade celular (linfócitos) e humoral (imunoglobulinas e fracções C3 e C4 do complemento), sugerindo, pelos resultados obtidos, haver um padrão característico de aumento dos linfócitos B nos indivíduos expostos e de decréscimo da IgM em ambos os grupos (COSCIA, DISCALZI e PONZETTI, 1987).

FISCHBEIN et al. verificaram que, em trabalhadores expostos, o número de células CD3 (linfócitos T circulantes) e CD4 (linfócitos T *helper*) se apresentava reduzido, que a intensidade das alterações estava associada com a plumbémia e que os efeitos imunotóxicos se evidenciavam a partir de plumbémias de 25 µg/dL (FISCHBEIN et al., 1993).

Um estudo comparativo entre dois grupos de 25 indivíduos cada (expostos e não expostos), efectuado por ÜNDEGER et al., evidenciou que os linfócitos T-*helper* estavam significativamente diminuídos no grupo exposto ($p < 0,05$) e que o mesmo grupo apresentava uma significativa redução dos níveis de IgM, IgG e das fracções C3 e C4 do complemento ($p < 0,05$). Concluíram assim, os autores, que a exposição profissional a chumbo pode ser lesiva do sistema imunitário (ÜNDEGER et al., 1996). Num desenvolvimento deste estudo, BASARAN e ÜNDEGER verificaram, no grupo exposto, um significativo decréscimo da actividade quimiotáctica dos leucócitos, bem como uma ligeira redução da actividade intracelular dos leucócitos polimorfonucleares. Nesta base, sugeriram que a exposição crónica a chumbo pode conduzir a uma diminuição funcional dos neutrófilos e perturbar o sistema imunitário (BASARAN e ÜNDEGER, 1999).

PINKERTON et al., por seu lado, compararam parâmetros da imunidade entre 145 indivíduos expostos e 84 não-expostos. Não encontraram diferenças significativas entre os dois grupos, embora registassem, no grupo de expostos, uma associação positiva entre o número de linfócitos B e a plumbémia, uma associação negativa entre a IgG e o tempo de exposição e uma associação positiva entre este e o número de células CD4. Concluíram, assim, não haver evidência de claro efeito imunotóxico devido à exposição

a chumbo, se bem que se registassem algumas diferenças subtis em alguns dos parâmetros investigados (PINKERTON *et al.*, 1998).

Embora os resultados dos estudos de Basaran e Ündeger, por um lado, e os de Pinkerton, por outro, sejam algo contraditórios, será de realçar que, no primeiro caso, a plumbémia média dos trabalhadores expostos era de 74,8 µg/dL (variação entre 38 e 100 µg/dL) e no segundo de 39 µg/dL (variação de 15 a 55 µg/dL), deixando, assim, a interrogação sobre um possível limiar de dose interna determinante das alterações visadas.

3.8 Efeitos carcinogénicos e mutagénicos

Segundo os critérios da IARC (International Agency for Research on Cancer), o chumbo é considerado um carcinogénio do grupo 2B (“*possivelmente carcinogénico para o homem*”) (BOFFETTA *et al.*, 1995; IPCS, 1995; KLAASSEN *et al.*, 1996). Tal significa, para este Organismo, que as evidências da carcinogenicidade do chumbo para o homem são actualmente insuficientes ou inadequadas, mas que são suficientes no que respeita à indução em animais de laboratório.

Estudos citados pelo IPCS (VAN ESCH e KROES, 1969; AZAR *et al.*, 1973; MOORE e MEREDITH, 1979; GOYER, 1985) concluíram pela possibilidade de a exposição a chumbo, em animais de laboratório, poder induzir neoplasias renais (IPCS, 1995).

GOYER, igualmente, referencia estudos experimentais em animais de laboratório indicativos de que o chumbo estimula a proliferação das células epiteliais dos túbulos renais (CHOIE e RICHTER, 1980) e do fígado (COLUMBANO *et al.*, 1973) e que induz transformação celular em células embrionárias (DiPAOLO e CASTO, 1979; ZELIKOFF *et al.*, 1988) (GOYER, 1996).

Os mecanismos na origem da mutagenicidade e da carcinogenicidade do chumbo, verificadas experimentalmente em roedores, não são conhecidos. Não resultam de lesão directa sobre o DNA, mas poderão ocorrer por mecanismos indirectos envolvendo a síntese ou os processos de reparação do DNA (BERNARD, 1999; SILBERGELD, 2000, citado por SCOEL, 2000).

Diversos estudos epidemiológicos (MALCOLM e BARNET, 1982; FANNING, 1988; COOPER, WONG e KHEFETS, 1985, GERHARDSON, 1986 e SWEENEY *et al.*, 1986, citados por MAGOS, 1991; STENNLAND, SELEVAN e LANDRIGAN, 1992) não identificaram, entretanto, uma associação estatisticamente significativa entre exposição a chumbo e neoplasias. Esta contradição com os estudos experimentais poderá, no entender de

MAGOS, dever-se a diferenças na sensibilidade das espécies e no tipo de exposição (MAGOS, 1991).

Uma meta-análise efectuada por FU e BOFFETTA (1995), com base em dados publicados em estudos epidemiológicos, revelou uma ligeira, mas estatisticamente significativa, associação da exposição ocupacional a chumbo com a mortalidade por neoplasias do estômago, do pulmão e da bexiga e não significativa com as do rim. O mesmo estudo revelou, ainda, para a exposição a chumbo em fábricas de baterias e fundições, um risco aumentado de neoplasias do estômago, do pulmão e do rim. Tais resultados, contudo, requerem grande cautela e ponderação, dado que não foram tidas em conta potenciais variáveis de confundimento, como sejam a exposição a outras substâncias químicas, ou os hábitos tabágicos e alimentares (SCOEL, 2000).

A possível acção mutagénica e carcinogénica do chumbo deve, assim, ser considerada como um assunto ainda em aberto (APOSTOLI e ALESSIO, 1992; APOSTOLI, 1998), facto enfatizado por LANDRIGAN et al. (2000) que, com base dos trabalhos apresentados na *International Conference on Lead Exposure, Reproductive Toxicity and Carcinogenicity* (1999), concluíram que o chumbo deve ser reconhecido como um carcinogénio animal comprovado e que os actuais dados relativos ao risco carcinogénico nos trabalhadores expostos a chumbo provavelmente justificarão uma reavaliação da IARC num futuro próximo (INTERNATIONAL CONFERENCE, 1999; SCOEL, 2000).

3.9 Efeitos sobre outros órgãos e sistemas

Possíveis efeitos da exposição a chumbo ao nível digestivo, ósseo e tiroideu têm, ainda, merecido alguma atenção.

No que respeita ao aparelho digestivo, existe referência a uma discreta síndrome de citólise hepática com aumento das transaminases, assim como a elevações da amilase (DALLY, 1988). Segundo ZIEGLER, pode verificar-se uma ligeira alteração dos valores das transaminases bem como uma diminuição da actividade da citocromo P450 e, em casos de intoxicação aguda, pode registar-se uma hepatomegália moderada (ZIEGLER, 1990).

O tecido ósseo é considerado mais como um local de depósito do que como um local de acção do chumbo.

Segundo ROSEN et al. (1994), contudo, é possível que o chumbo tenha um efeito tóxico directo sobre o tecido ósseo, inibindo a produção de osteocalcina pelos osteoclastos e deslocando o cálcio dos cristais de hidroxiapatite (LAUWERYS, 1999).

Em condições de desmineralização, como a gravidez e a lactação, o chumbo pode ser mobilizado do tecido ósseo, o que pode agravar as consequências da sua presença na mulher e na criança.

No caso da osteoporose típica da menopausa, acresce, a mobilização do chumbo ósseo poderá agravar o curso da patologia, dado que, metabolicamente activo, pode inibir quer a activação da vitamina D quer a absorção do cálcio alimentar (SILBERGELD, SCHWARTZ e MAHAFFEY, 1988).

A interferência do chumbo com a função tiroideia, em situações de exposição profissional, por seu turno, tem sido alvo de estudos diversos cujos resultados não permitem, ainda, conclusões definitivas.

ROBBINS et al. (1983) encontraram, em trabalhadores expostos a chumbo, baixos teores de T3 (triiodotironina) e T4 (tiroxina) livre correlacionados com a plumbémia. Mas REFOWITZ (1984) e GENHART et al. (1992), em estudos de maior amplitude, não verificaram quaisquer alterações da função tiroideia relacionáveis com a exposição ao metal (IPCS, 1995).

Com base num estudo envolvendo 176 trabalhadores expostos (Pb-S média de 55,9 µg/dL; exposição média de 7,6 anos), TUPPURAINEN et al. concluíram haver uma associação negativa significativa entre a duração da exposição e os níveis de tiroxina (T4 e FT4), a qual se tornava mais acentuada nos trabalhadores com maior tempo de exposição. Concluíram, assim, ser possível que a função tiroideia seja deprimida em resultado da exposição prolongada ao chumbo (TUPPURAINEN et al., 1988).

Mais recentemente, SCHUMACHER et al. avaliaram os parâmetros da função tiroideia em 151 trabalhadores expostos. Verificaram não haver alterações do funcionamento deste órgão que se associassem a níveis de plumbémia inferiores a 60 µg/dL e concluíram, comparando os resultados com os de outros estudos, que poderá aceitar-se que a exposição a chumbo não afecta a função tiroideia, pelo menos se as concentrações de chumbo no sangue não ultrapassarem aquele valor (SCHUMACHER et al., 1998).

4.

Intoxicação por Chumbo de Origem Profissional: quadros clínicos

A intoxicação por chumbo e seus sais (Saturnismo) de origem ocupacional é reconhecida em Portugal como doença profissional (grupo 1 - Doenças Provocadas por Agentes Químicos, código 11.01, da Lista das Doenças Profissionais), de acordo com o Decreto-Regulamentar nº 6/2001 de 5 de Maio. (Quadro I.12)

4.1 Caracterização clínica

É, tipicamente, uma intoxicação do tipo crónico, motivada pela absorção contínua de doses relativamente pequenas do metal ao longo de um tempo longo (regra geral anos) e que pode considerar-se evoluir em 3 fases: (LAUWERYS, 1999)

- A fase de *Impregnação* ou de Pré-Saturnismo, caracterizada por uma fixação óssea do chumbo, de crescimento lento e progressivo, e plumbémias que não excedem os 60 a 70 µg/dL, com ausência de sinais clínicos mas com sinais biológicos patentes;
- A Fase de *Intoxicação* (Saturnismo), caracterizada pelo aumento progressivo da plumbémia, aumento da fixação óssea e aparecimento de sinais clínicos que, progressivamente, se vão tornando mais patentes;
- A Fase de *Sequelas*, correspondente a quadros clínicos de cronicidade.

Os sinais e sintomas da intoxicação saturnínica são vagos e difusos, de grande inespecificidade, podendo incluir perda de apetite, sabor metálico na boca, obstipação, palidez, mal-estar, fadiga, insónias, cefaleias, irritabilidade, mialgias e artralguas, tremores finos, cólicas abdominais, défice da memória de curto prazo e da capacidade de concentração (DAVIDSON, 1994; HU, 2002).

Na forma clínica mais significativa predominam, inicialmente, os sintomas gastro-intestinais, com dor abdominal aguda, do tipo cólica, que não cede aos analgésicos ou aos anti-espasmódicos e quase sempre acompanhada de obstipação, sabor metálico na boca e náuseas matinais, geralmente sem vômitos.

É frequente uma síndrome neuro-muscular caracterizada por parestesias, fraqueza muscular, mialgias nas extremidades e dor nos ossos longos e articulações. Mais tardiamente regista-se parésia ou paralisia dos extensores do punho, com predomínio dos dedos anelar e médio, dando origem à mão pendente, normalmente sem alterações sensitivas (LEGASPI VELASCO, 1985). De acordo com FISCHBEIN, acresce, artralguas e mialgias ocorrem com frequência na fase inicial da intoxicação (FISCHBEIN, 1992).

WADA et al. verificaram, estudando trabalhadores expostos, que níveis de Pb-S acima de 65 µg/dL e taxas de ALA-U superiores a 17 mg/L estavam quase sempre associados a sintomas e sinais de intoxicação, sugerindo, assim, que tais valores deveriam ser considerados limites máximos de condições de exposição (WADA et al., 1974).

Segundo HU, entretanto, os quadros sintomáticos da intoxicação por chumbo são geralmente patentes quando a plumbémia é superior a 80 µg/dL durante várias semanas embora, por vezes, se evidenciem a partir de níveis de 40 µg/dL e após curtos períodos de exposição (HU, 2002).

4.2 Quadros clínicos particulares

A clássica *Cólica Saturnínica* desencadeia-se nas intoxicações graves (Pb-S > 100 µg/dL).

A dor, inicialmente peri-umbilical, tornando-se progressivamente de localização difusa, é geralmente precedida de obstipação, chegando a patentear um quadro pseudo-oclusivo que se acompanha de palidez, sudação abundante e vômitos. A níveis mais baixos de impregnação é possível registarem-se quadros de desconforto abdominal com anorexia, queixas dispépticas vagas, náuseas, obstipação ou, por vezes, episódios diarreicos (DUC, KAMINSKY e KLEIN, 1994).

A chamada *Linha de Burton*, zona azul-escuro ao longo do rebordo gengival, a cerca de 1 mm da transição gengivo-dentária, deve-se à deposição local de partículas de sulfureto de chumbo, produzidas pela acção de hidrogénio sulfuretado, proveniente da decomposição de proteínas dos alimentos ou mesmo das gengivas, sobre o chumbo circulante local (LANE, 1993).

Este sinal, antigamente considerado clássico, é raramente observável na actualidade, face ao desenvolvimento dos hábitos de higiene oral. De notar, além disso, que não é específico da intoxicação por chumbo, já que semelhantes colorações aparecem por acção de outros metais, designadamente o mercúrio, a prata e o bismuto (LAUWERYS, 1999).

Sintomas relacionados com o SNC são detectáveis em trabalhadores, expostos vários anos, com plumbémias que podem não exceder os 70 µg/dL. Alguns testes comportamentais e electrofisiológicos revelaram mesmo que as alterações podem surgir em situações de plumbémia a partir de 40 µg/dL (IPCS, 1995).

A *Encefalopatia Saturnínica*, rara no adulto e só excepcionalmente observada em trabalhadores expostos, é um quadro grave, mais associado a intoxicações agudas, embora possa instalar-se numa intoxicação crónica severa (LAUWERYS, 1999; HU, 2002).

A intoxicação (do tipo crónico) é susceptível de conduzir a alterações de natureza cognitiva, somática e afectiva, que se podem manifestar por diminuição das capacidades intelectuais, perturbações da memória e do sono, fadiga, irritabilidade, cefaleias, alterações da personalidade e do humor, surdez, afasia transitória, hemianópsia e amaurose. Em alguns casos são observáveis, também, tremor intencional e discinésias bucais (FISCHBEIN, 1992; FRUMKIN e GERR, 1993; OSHA, 1993; DUC, KAMINSKY e KLEIN, 1994).

A mais baixos níveis de impregnação, alguns autores referem uma maior prevalência de sintomatologia subjectiva vaga, como alterações da memória e dos tempos de reacção psicomotora (HOGSTED et al., 1983) e alteração das *performances* psicológicas (MANTERE et al., 1982). Contudo, parece que este tipo de perturbações está associado a exposições recentes, regredindo com a diminuição dos níveis de impregnação (LAUWERYS, 1999).

Ao nível do Sistema Nervoso Periférico os axónios motores são o principal alvo da intoxicação por chumbo (LANDRIGAN, 1994; GOYER, 1996).

Na fase de impregnação podem detectar-se perturbações dos potenciais auditivos (DISCALZI et al., 1992), redução da velocidade de condução nos nervos periféricos (LANDRIGAN et al., 1975) e perturbações oculomotoras (BALOH et al., 1979) (LAUWERYS, 1999).

O compromisso neurológico periférico é caracterizado por uma *Polinevrite Motora* resultante de degenerescência axonal. A forma clássica é a paralisia radial, com mão pendente, iniciando-se geralmente à direita e progredindo para bilateral. A paralisia atinge primeiro os extensores dos dedos médio e anelar estendendo-se, depois, aos restantes dedos e ao punho. Atinge, também, os membros inferiores, afectando sobretudo os peroniais e os extensores do tornozelo, originando um pé pendente. Embora raramente, pode ser generalizada, provocando asfixia por paralisia laríngea e dos músculos respiratórios (LAUWERYS, 1999).

É uma neuropatia puramente motora (OSHA, 1993) e sinais de compromisso sensitivo devem pôr em causa o diagnóstico (GIGNOUX et al., 1998). Nos estadios precoces é geralmente reversível e, nos quadros de menor intensidade, pode manifestar-se por parestesias, fraqueza muscular, mialgias e caimbras. A clássica neuropatia pseudo-radial de origem profissional tornou-se, contudo, hoje em dia, um quadro muito raro (DALLY, 1988; FISCHBEIN, 1992).

À luz dos actuais conhecimentos não é, ainda, possível estabelecer com exactidão uma relação dose-efeito entre os níveis de impregnação de chumbo e o aparecimento de manifestações do SNC mas, o risco de alterações ao nível das funções cognitivas parece evidenciar-se a partir de plumbémias de 40 µg/dL (STOLLERY et al., 1991). Quanto aos

efeitos sub-clínicos relacionados com o compromisso do SNP, têm um limiar de manifestação provavelmente um pouco superior.

Uma *Nefrite Crónica Intersticial* pode desenvolver-se em situações de exposição elevada ($Pb-S > 60 \mu\text{g/dL}$) de longa duração (LAUWERYS, 1999).

O quadro pode lenta e progressivamente evoluir para uma insuficiência renal, em regra hipertensiva. O *clearance* da ureia é o primeiro parâmetro renal a evidenciar alterações; a proteinúria é moderada e não se verifica nem hematuria nem leucocitúria (CARDENAS *et al.*, 1993; DUC, KAMINSKY e KLEIN, 1994).

A nefropatia é tipicamente hiperuricémica e, em cerca de metade dos casos, acompanha-se de episódios de artrite gotosa aguda (*gota saturnínica*), contrariamente às insuficiências renais de outra etiologia (DUC, KAMINSKY e KLEIN, 1994; YU e BRENNER, 2002).

A evolução é habitualmente silenciosa e a elevação da ureia e da creatinina no sangue apenas são evidentes quando 50 a 75% dos nefrónios estão lesados (LANDRIGAN, 1994).

As biópsias revelam esclerose glomerular global com fibrose e atrofia tubular e intersticial (KIM *et al.*, 1998).

Embora raros, têm sido descritos casos de *Hipertensão Arterial Paroxística* associada às crises de cólica, provavelmente devido a vasoconstrição das arteríolas renais (LAUWERYS, 1999).

No que respeita à *Hipertensão Arterial Permanente*, os dados actualmente disponíveis sugerem a possibilidade de uma fraca associação entre a tensão arterial e a plumbémia. Segundo LAUWERYS, esta associação pode não ser de natureza causal e, provavelmente, não apresenta consequências em termos de Saúde Pública (LAUWERYS, 1999). Contudo, para DUC *et al.* a intoxicação crónica por chumbo majora o risco hipertensivo e é responsável por um aumento significativo de cardiomiopatias e de insuficiência coronária (DUC, KAMINSKY e KLEIN, 1994).

A intoxicação crónica pelo chumbo pode conduzir a uma *Anemia*, regra geral pouco acentuada.

O limiar de plumbémia associado a um decréscimo da hemoglobina foi estimado em $50 \mu\text{g/dL}$ (OSHA, 1993; IPCS, 1995). Mas uma anemia franca só é, em regra, detectável a partir de $80 \mu\text{g/dL}$ (OSHA, 1993; SCHÄLLER, 1996; LAUWERYS, 1999).

Segundo KENTNER e FISCHER, a exposição profissional a chumbo implicando plumbémias inferiores a $80 \mu\text{g/dL}$ não afecta substancialmente a síntese do heme, pelo que não determina uma diminuição efectiva da hemoglobina (KENTNER e FISCHER, 1994).

Normocrômica ou hipocrômica, a anemia, quando se acentua, acompanha-se de reticulocitose e hipersiderémia. Se o aumento concomitante da siderémia e a presença frequente de sideroblastos a permitem considerar como uma anemia sideroacrética, a destruição dos glóbulos vermelhos, igualmente induzida pelo chumbo, dá-lhe as características de uma anemia hemolítica (*LAUWERYS, 1999*).

As mulheres expostas a chumbo podem apresentar alterações menstruais incluindo dismenorreia, menorragias e amenorreia (*OSHA, 1993*).

Finalmente, e embora raramente observadas, podem verificar-se parotidite e pancreatite, com amilasémia e amilasúria moderadamente elevadas (*FRANCE, 2001*).

5.

Indicadores Biológicos da Exposição Profissional a Chumbo

Um importante conjunto de indicadores biológicos tem sido alvo de investigação, na perspectiva de favorecerem uma vigilância o mais adequada e eficaz, fornecendo dados que, qualitativamente, proporcionem um melhor e mais precoce conhecimento das interações do chumbo com o organismo dos trabalhadores expostos.

Quer *de dose* quer *de efeito*, tais indicadores encerram utilidade e importância diferentes, designadamente consoante a sua exequibilidade e a pertinência da informação que transmitem. (Quadro I.13)

Quadro I.13: Indicadores Biológicos da exposição a chumbo.

<i>Indicador</i>	<i>Aptidão para a utilização</i>
Chumbo no sangue (Plumbémia; Pb-S)	Em situação estável é o melhor indicador da concentração de chumbo nos tecidos moles e da exposição recente
Chumbo na urina (Plumbúria; Pb-U)	Reflecte a quantidade de chumbo recentemente absorvida
Chumbo nas fezes	Indicia sobre o aporte de chumbo na dieta; não praticável em monitorização
Chumbo ósseo	Sem utilidade para monitorização da exposição corrente; útil como parte da avaliação clínica da exposição de longa duração
Chumbo no cabelo	Dificuldade na recolha de amostras, preparação e interpretação; limitado interesse em monitorização ocupacional
Chumbo quelatado na urina	Provavelmente reflecte o chumbo metabolicamente activo; Não fornece informação adicional à da Pb-S; não prático para monitorização
Ácido δ -aminolevulínico urinário (ALA-U)	Utilizado para monitorização na exposição profissional
Desidratase do ácido δ -aminolevulínico nos eritrócitos (ALA-D)	Alto grau de sensibilidade; instabilidade torna-o inutilizável em monitorização
Protoporfirinas eritrocitárias (PPE, PPZ)	Útil na investigação dos efeitos relacionados com o chumbo; recomendado para rastreio em saúde ocupacional; de igual interesse em monitorização individual e colectiva
Coproporfirina urinária (Copro-U)	Não específico; não recomendado para monitorização
Pirimidina 5-dinucleotidase	Não experimentado em saúde ocupacional

(Adaptado de Schüller, 1996)

5.1 Doseamento do chumbo no sangue (Plumbémia)

O doseamento do chumbo no sangue representa a quantidade total de chumbo que se encontra neste meio orgânico (nos eritrócitos e na fracção plasmática), resultando quer da sua absorção quer da sua libertação a partir dos tecidos de depósito.

Se bem que a plumbémia (Pb-S) seja simultaneamente influenciada pela exposição mais recente e pela carga corporal acumulada de chumbo (*SCHWARTZ et al., 1994*), nas situações ocupacionais reflecte fundamentalmente a exposição das últimas semanas e não é necessariamente correlacionada com a quantidade acumulada no organismo (*LAUWERYS, 1999*).

Função da dinâmica dos processos de absorção, distribuição, fixação e excreção, em situações de flutuação da exposição (tal como nas de mobilização pontual de depósitos) a plumbémia apresenta variações: uma Pb-S elevada pode apenas representar uma elevada absorção recente, sem que lhe correspondam elevados níveis de depósito, enquanto, por seu lado, uma baixa Pb-S não exclui um elevado depósito de chumbo no organismo (*OSHA, 1993*).

Imediatamente após o início da exposição a plumbémia cresce gradualmente, até atingir (em situações de exposição mais ou menos estável) um patamar sustentado no prazo de poucos meses – segundo *ZIEGLER*, dois meses (*ZIEGLER, 1990; SCHÄLLER, 1996*).

Se ocorrer uma elevação pontual da exposição a plumbémia tende, igualmente, a subir rapidamente.

Cessada a exposição sofre um rápido decréscimo inicial, que se atenua algum tempo depois e pode prolongar-se por uma ou duas décadas (*HORIGUCHI et al., 1993; SCHÄLLER, 1996*), num grau que é influenciado pela absorção de natureza não-ocupacional, pela taxa de eliminação e pelo intercâmbio com os outros compartimentos orgânicos (*HRYHORCZUK, 1985a*). Por seu turno, dado que a permanência do chumbo no organismo (face à sua semi-vida) é muito dependente da longevidade da exposição anterior, a diminuição da Pb-S, após a cessação da exposição, apresenta grandes variações inter-individuais. Assim, o decréscimo será tanto mais lento quanto mais longa for a história de exposição do trabalhador (*VYSKOCIL, VIAU e BRODEUR, 1993; LAUWERYS, 1999*).

A plumbémia é um bom indicador da exposição recente (*BOTTA et al., 1990; OSHA, 1993*) e prediz satisfatoriamente sobre os efeitos agudos atribuíveis ao chumbo. Tem, porém, um valor limitado no que respeita à estimativa das consequências a longo prazo, como é o caso dos compromissos renais e neurológicos (*VYSKOCIL, VIAU e BRODEUR, 1993*).

Embora o doseamento da plumbémia requeira condições tecnológicas de alguma sofisticação (espectrofotometria de absorção atômica), é um indicador de dose interna de elevada fiabilidade e, provavelmente, o indicador biológico mais utilizado nos programas de controlo da exposição a chumbo.

5.2 Doseamento do chumbo na urina (Plumbúria)

O chumbo eliminado na urina provém fundamentalmente da filtração glomerular e reflecte a quantidade recentemente absorvida (*VYSKOCIL, VIAU e BRODEUR, 1993*).

Segundo *SAKAI*, a plumbúria (doseamento do chumbo na urina) cresce de modo exponencial com a elevação da plumbémia sendo, portanto, um indicador da exposição recente (*SCHÄLLER, 1996; SAKAI, 2000*).

Se bem que, usando como base de cálculo valores relativos a grupos populacionais, exista uma correlação satisfatória entre a plumbémia e a plumbúria (*WALDRON, 1971; WADA et al., 1974, GULSON et al., 1998a*), esta, num mesmo indivíduo, apresenta oscilações de maior amplitude que a primeira (*LAUWERYS, 1999*).

O teste da plumbúria provocada (determinação da excreção urinária de chumbo após administração de um quelante como o EDTA, a penicilamina ou o ácido dimercaptosuccínico) permite, entretanto, em casos duvidosos, apreciar de uma existência ou não de intoxicação saturnínica. Diversos estudos demonstram que, nestas condições, a quantidade de chumbo urinário apresenta uma boa correlação ou com a plumbémia ou com o chumbo depositado no tecido ósseo trabecular (*SCHÜTZ et al., 1987a; TELL et al., 1992; SAKAI, USHIO e IKEYA, 1998; LAUWERYS, 1999*).

É, contudo, pela sua própria natureza, um teste obrigatoriamente efectuado sob condições de controlo médico directo, eventualmente com recurso a internamento, o que o torna impraticável como instrumento de avaliação sistemática da exposição, no contexto de um programa de vigilância médica ao nível de empresa.

5.3 Doseamento do chumbo no tecido ósseo

Por recurso a técnicas de fluorescência por Rx é possível dosear o chumbo depositado no tecido ósseo, nomeadamente nas falanges, na tíbia e no calcâneo.

Situações favorecedoras de aumentado *turnover* do chumbo a partir dos depósitos no tecido ósseo, como a gravidez, a lactação, a idade avançada e a cessação da exposição,

podem provocar problemas de toxicidade retardada, o que favorece o interesse desta avaliação.

O doseamento do chumbo ósseo avalia a dose acumulada, a qual será mais indicativa da toxicidade crónica que da exposição recente. Alguns estudos, de facto, revelam existir uma associação significativa entre níveis de chumbo determinados ao nível do tecido ósseo e a duração da exposição (SOMERVAILLLE *et al.*, 1988; TARTARI *et al.*, 1997).

Não sendo, porém, adequado para a vigilância sistemática e periódica da exposição profissional, designadamente pelos recursos tecnológicos que exige, pode ser importante para identificar estratégias que visem a mitigação dos efeitos tóxicos do chumbo acumulado em exposições de longo prazo (HU, 1998).

5.4 Doseamento do chumbo em outros tecidos

A excreção de chumbo pelas faneras conduziu à hipótese de utilização do doseamento do chumbo nos cabelos como método de avaliação da exposição.

A dificuldade em diferenciar entre o chumbo incorporado nos cabelos e o deposto à sua superfície por via externa, torna, porém, impraticável este método (LAUWERYS, 1999).

TRACQUI *et al.*, por exemplo, compararam a concentração de chumbo nos cabelos quer com a concentração de chumbo no sangue quer com os níveis de PPZ e ALA-D, não tendo encontrado qualquer correlação (TRACQUI *et al.*, 1994).

E WIBOWO *et al.* concluíram, em estudo comparativo envolvendo crianças residindo perto de uma fundição de chumbo, que a Pb-S e a PPZ eram melhores indicadores da exposição do que o doseamento do chumbo nos cabelos (WIBOWO *et al.*, 1980).

5.5 Doseamento da desidratase do ácido δ -aminolevulínico no sangue (ALA-D)

De entre as enzimas envolvidas na síntese do heme, a desidratase do ácido δ -aminolevulínico (ALA-D) é particularmente sensível à acção inibitória pelo chumbo.

Segundo LAUWERYS, a inibição da actividade desta enzima precede as outras alterações metabólicas induzidas pelo chumbo e é muito específica da exposição a este metal, sendo embora, também, registável no caso dos compostos inorgânicos de mercúrio se bem que apenas para altas doses (LAUWERYS, 1999). Contudo, também o acetaldeído que se forma a partir do álcool inibe a actividade da ALA-D, facto que pode limitar a sua utilidade como indicador (PUTNAM, 1986; CEZARD *et al.*, 1992).

Uma correlação negativa entre a ALA-D e a plumbémia foi confirmada por vários estudos (HERNBERG *et al.*, 1970, citado por GRAZIANO, 1994; WADA *et al.*, 1974; AGUILAR *et al.*, 1984; ONG *et al.*, 1986).

Para LAUWERYS, a inibição da actividade da ALA-D verifica-se a níveis de plumbémia inferiores a 40 µg/dL (LAUWERYS, 1999) e SAKAI e MORITA constatarem-na a taxas de plumbémia a partir de 5 µg/dL (SAKAI e MORITA, 1996). De modo mais preciso, HERNBERG (1980) verificou esta inibição em plumbémias entre 10 e 20 µg/dL e registou que ela era total quando a Pb-S atingia níveis entre 70 e 90 µg/dL (LANDRIGAN, 1994). BERGDAHL *et al.*, mais recentemente, num estudo envolvendo 42 trabalhadores expostos a chumbo, de ambos os sexos, verificaram uma taxa de decréscimo da actividade da ALA-D de 50% correspondendo a níveis de plumbémia de apenas 15 µg/dL (BERGDAHL *et al.*, 1998b).

A redução da actividade da ALA-D, a baixas plumbémias, foi também comprovada por estudos como o de CAMPAGNA *et al.*, que detectaram tal redução em plumbémias entre 3,2 e 4,8 µg/dL no sangue de parturientes e no do cordão umbilical de recém-nascidos, sendo estatisticamente significativas as associações negativas com ambos (CAMPAGNA *et al.*, 1999).

Cessada a exposição a actividade da ALA-D retorna progressivamente ao normal, paralelamente à plumbémia, mas de modo mais lento do que o que se verifica com o próprio ALA (LAUWERYS, 1999).

5.6 Doseamento do ácido δ -aminolevulínico na urina (ALA-U)

A inibição da transformação do ALA em porfobilinogénio, determinada pelo chumbo, por via da inibição enzimática da ALA-desidratase, conduz ao aumento dos níveis sanguíneos daquele substrato.

Na sequência da diminuição dos níveis de heme, resultante das acções do chumbo sobre as enzimas que catalisam a sua síntese, a estimulação da ALA-sintetase conduz a um incremento de produção do próprio ALA (KAPLAN, 1983; DUC, KAMINSKY e KLEIN, 1994; NUTTAL, 1994; LAUWERYS, 1999).

De um e outro processos, deste modo, resulta um aumento dos níveis de ALA no sangue e, conseqüentemente, da sua excreção urinária (KAPLAN, 1983).

Segundo LAUWERYS a excreção urinária de ALA está associada à quantidade de chumbo metabolicamente activo no organismo. Quando a exposição cessa, a plumbémia e o ALA-U decrescem paralelamente contudo, poderá registar-se um decréscimo mais lento deste último (LAUWERYS, 1999).

O aumento da excreção urinária do ALA foi observado por WADA a partir de taxas de inibição da ALA-D de 40% (WADA, 1974) e TAKEBAYASHI et al. verificaram que um pronunciado aumento dos níveis sanguíneos (e consequentemente urinários) de ALA se registava quando aquela taxa atingia os 85% (TAKEBAYASHI et al., 1993).

Os níveis sanguíneos de ALA correlacionam-se bem com a plumbémia (LÉTORNEAU, PLANTE e WEBER, 1988; OMAE et al., 1988; MEDINILLA e ESPIGARES, 1991; TAKEBAYASHI et al., 1993; TOMOKUNI, ICHIBA e FUJISHIRO, 1993; NOMIYAMA, NOMYANA e XIN, 1999) (Quadro I.14) e com as concentrações do ALA na urina (WITTING, BINDING e MÜLLER, 1987; TOMOKUNI, ICHIBA e HIRAI, 1991; TOMOKUNI, ICHIBA e FUJISHIRO, 1993; SAKAI e MORITA, 1996; SITHISARANKUL et al., 1998).

Quadro I.14: Correlação entre Pb-S e ALA-U (algumas referências).

Referência	Coef. Correlação	Prob. Significância
LÉTORNEAU, PLANTE e WEBER, 1988	r= 0,68	p< 0,01
OMAE et al., 1988	r= 0,74	p= 0,01
BOTTA et al., 1990	r= 0,26	p= 0,01
MEDINILLA e ESPIGARES, 1991	r= 0,76	p< 0,001
CARDENAS et al., 1993	r= 0,38	p< 0,001
KENTNER e FISCHER, 1994	r= 0,51	p< 0,001
CALDEIRA et al., 2000	r= 0,74	p< 0,001

MAKINO et al. estudaram 3.636 casos de trabalhadores expostos, registrando que o ALA urinário se eleva com o aumento da plumbémia mas que não existe associação, entre os dois parâmetros, para níveis de Pb-S inferiores a 20 µg/dL (MAKINO, TSURUTA e TAKATA, 2000). São dados que estão em consonância com o verificado por SELANDER e CRAMER (1970), citados pelo IPCS, que referiram uma boa correlação entre ALA-U e Pb-S a partir de plumbémias de 18 µg/dL, correlação que se tornava mais forte quando esta taxa ultrapassava os 40 µg/dL (IPCS, 1995). E igualmente com os resultados de CALDEIRA et al. que estimaram, num grupo de indivíduos expostos, com Pb-S média de 17,3 µg/dL, um coeficiente de correlação de 0,74 entre os dois indicadores e, num outro grupo com Pb-S média de 61,5 µg/dL, um coeficiente de 0,90 (CALDEIRA et al., 2000).

A concentração urinária de ALA na população em geral não ultrapassa os 4,5 mg/g de creatinina. Uma taxa de 10 mg/g de creatinina será atingida quando a plumbémia se situa em 60 µg/dL e uma de 15 mg/g de creatinina quando é cerca de 70 µg/dL (LAUWERYS, 1999).

Segundo os trabalhos de L'ÉTORNEAU et al., a utilização de um limiar de 5 mg/g de creatinina para o ALA-U permitirá detectar todos os casos de Pb-S igual ou maior que 65 µg/dL (L'ÉTORNEAU, PLANTE e WEBBER, 1988). E, para CALDEIRA et al., um limiar de 3mg/g de creatinina detectaria plumbémias de 20 µg/dL ou mais, com uma sensibilidade de 92% e uma especificidade de 90% (CALDEIRA et al., 2000).

Num amplo estudo envolvendo 14.130 trabalhadores expostos a chumbo, HIGASHIKAWA et al. verificaram que as variações do ALA apresentavam algumas diferenças entre homens e mulheres. Os resultados registados evidenciaram (1) que o ALA-U se elevava a menores níveis de Pb-S nas mulheres que nos homens; (2) que os coeficientes de correlação entre Pb-S e ALA-U eram de 0,236 para os homens e 0,131 para as mulheres, mas que esses valores subiam para 0,645 e 0,619, respectivamente, calculados para 3 graus de liberdade; (3) que para 95% do valor limite de aceitabilidade do ALA-U (considerado em 8 mg/L) os níveis de Pb-S se situavam em 62 µg/dL para os homens e 50 µg/dL para as mulheres (HIGASHIKAWA et al., 2000).

5.7 Doseamento da coproporfirina III na urina (Copro-U)

A inibição da CPG-oxidase, pelo chumbo, conduz a uma acumulação da coproporfirina III que, assim, é excretada pela urina (Copro-U) em quantidade acrescida.

Para OMAE et al., tomando como referência um valor de Pb-S de 50 µg/dL e um valor de Copro-U de 50 µg/g de creatinina, a sensibilidade e a especificidade da Copro-U são superiores a 80%, sendo a sua utilização tão adequada como a do ALA-U (OMAE et al., 1988).

Para outros autores, no entanto, os níveis de Copro-U elevam-se significativamente a partir de níveis de Pb-S de 40 µg/dL, mas não parecem ser suficientemente sensíveis nem ter a adequada especificidade para vigiar a exposição (LABBÉ, 1977; IPCS, 1995).

O doseamento da Copro-U parece, na actualidade, ter um valor limitado como indicador na vigilância dos trabalhadores expostos a chumbo.

Apresenta uma baixa correlação com outros indicadores (LAUWERYS, 1999) e tem uma baixa especificidade, podendo elevar-se igualmente em diversas situações como a cirrose, a hepatite, a anemia hemolítica, algumas hemopatias malignas, doenças

infecciosas, diversas intoxicações (mercúrio e arsénico), o consumo de álcool e a porfiria com compromisso hepático (LABBÉ, 1977; NUTTALL, 1994; LAUWERYS, 1999).

5.8 Doseamento das protoporfirinas eritrocitárias

O chumbo interfere com a incorporação do ferro na protoporfirina IX, que dá origem ao heme, com a consequente acumulação daquele substrato.

Nestas condições, a maior parte da protoporfirina não se encontra, de facto, na forma livre, mas antes ligada ao zinco, originando o complexo protoporfirina-zinco (PPZ) (LAMOLA e YAMANE, 1974; PIOMELLI *et al.*, 1975; GRANDJEAN e LINTRUP, 1978; WALDRON, 1980; MARSH, NELSON e KOENIG, 1983; ESPAÑA, 1987; STANTON *et al.*, 1989; IPCS, 1995; BO-JIAN, 1996; GOYER, 1996; LABBÉ, VREMAN e STEVENSON, 1999). É este novo complexo que se liga à globina aí permanecendo, por isso, durante toda a vida do eritrócito (PIOMELLI, 1977; ZHANG, 1993). Deste modo, a concentração da protoporfirina-zinco, num determinado momento, resulta da acção do chumbo sobre os eritroblastos no período de 1 a 3 meses anteriores (GRANDJEAN e LINTRUP, 1978; LABRÈCHE e P'AN, 1984; VYSKOCIL, VIAU e BRODEUR, 1993; LAUWERYS, 1999).

O grande interesse deste conhecimento reside, essencialmente, nos aspectos de natureza prática que daí advêm, já que o doseamento da PPZ, ao contrário do da protoporfirina IX (PPE), se pode efectuar por métodos de fácil execução técnica e baixo custo. A PPZ apresenta propriedades fluorescentes, com um espectro característico que pode facilmente ser detectado por fluorimetria. Tal facto permitiu a concepção de um equipamento designado por *hematofluorímetro*, no qual a unidade funcional contém uma lâmpada de halogéneo cuja luz, colectada e filtrada, produz um feixe que excita a PPZ contida no sangue da amostra em leitura. Esta excitação origina um novo feixe que, colectado num tubo fotomultiplicador, produz uma nova corrente, cuja intensidade é proporcional à concentração de PPZ. O equipamento é portátil, de muito fácil manuseamento e o doseamento do produto requer apenas uma pequena porção de sangue, que pode ser colhido por punção da extremidade de um dedo. O resultado é apresentado em cerca de 2 segundos, sendo seleccionáveis as unidades de concentração a utilizar ($\mu\text{mol/mol}$ de heme, $\mu\text{g/g}$ de hemoglobina, $\mu\text{g/dL}$ de sangue) (BLUMBERG *et al.*, 1977; BUHRMANN, MENTZER e LUBIN, 1978; KARACIC, MAJIC e TELISMAN, 1980; FISCHBEIN *et al.*, 1982; MARSH, NELSON e KOENIG, 1983; PARSOSNS *et al.*, 1989; STANTON *et al.*, 1989; ZWENNIS, FRANSSEN e WIJNANS, 1990; ROLFE *et al.*, 1993; PRISTA, PINTO e AGUIAR, 2002).

Para além de se elevar pela acção do chumbo, a PPZ regista, igualmente, aumento nas situações de deficiência em ferro (LAMOLA, JOSELOW e YAMANE, 1975; LABBÉ, 1977;

GRADJEAN e LINTRUP, 1978 e 1981; HARADA e MIURA, 1984; ESPAÑA, 1987; MARCUS e SCHWARTZ, 1987; WILDT, BERLIN e ISBERG, 1987; ZWENNIS, FRANSEN e WIJNANS, 1990; KONONEN, 1991; FISCHBEIN, 1992; HASTKA *et al.*, 1994; NELSON *et al.*, 1998; LAUWERYS, 1999).

KAPOOR *et al.* (1984) postularam que, na presença de um déficit férrico, a ferroquelatase seria ainda mais sensível à acção do chumbo. Nesta sequência, AHN *et al.*, em estudo abrangendo 360 trabalhadores expostos a chumbo, divididos em dois grupos consoante os níveis de siderémia, verificaram que a associação entre Pb-S e PPZ era duas vezes mais forte no sub-grupo de indivíduos com mais baixa siderémia, sugerindo que a deficiência em ferro, em trabalhadores expostos a chumbo, pode constituir um factor de susceptibilidade para os efeitos tóxicos, como o reflectem os maiores níveis de PPZ registados no grupo de mais baixa siderémia (AHN *et al.*, 1999).

Acresce, ainda, que os níveis de PPZ podem encontrar-se elevados em mais algumas circunstâncias pontuais: na porfíria eritropoiética (patologia rara) e quando se encontram aumentados os níveis de bilirrubina ou de riboflavina (ORFANOS, MURPHEY e GUTHRIE, 1977; KARACIC, MAJIC e TELISMAN, 1980; GRANDJEAN e LINTRUP, 1981; STANTON *et al.*, 1989; NELSON *et al.*, 1998; LABBÉ, VREMAN e STENVENSON, 1999; SAKAI, 2000).

Nos indivíduos expostos a chumbo a elevação da protoporfirina-zinco no sangue inicia-se a níveis de plumbémia inferiores aos verificados para o aumento do ALA-U. Embora na generalidade seja aceite que a taxa de Pb-S a partir da qual a PPZ se eleva significativamente se situa próximo dos 40 µg/dL, existem referências a valores ligeiramente mais baixos: a partir de 25 µg/dL (TURCK *et al.*, 1992); entre 25 e 30 µg/dL (METS, 1981); a partir de 30 µg/dL (SCHUMACHER *et al.*, 1997; TRUCHOM, 1999); entre 30 e 40 µg/dL (LANDRIGAN, 1994); entre 35 e 40 µg/dL (LAUWERYS, 1999). (Quadro I.15)

A restante protoporfirina, não ligada ao zinco, por seu lado, igualmente aumenta nos glóbulos vermelhos em paralelo com a plumbémia (HARADA e MIURA, 1984).

Uma boa correlação entre a plumbémia e a protoporfirina (PPZ ou PPE) é comprovada por inúmeros estudos e diversos autores (KAMMHOLZ *et al.*, 1972; PIOMELLI, 1973; PIOMELLI *et al.*, 1973; CHISOLM *et al.*, 1974; REIGART e WHITLOCK, 1976; EISINGER *et al.*, 1978; KARACIC, MAJIC e TELISMAN, 1980; SUGA, FISCHINGER e KNOCH, 1981; FISCHBEIN *et al.*, 1982; GRUNDER e MOFFITT, 1982; URBIETA, 1982; NICULESCU *et al.*, 1984; WILDT, BERLIN e ISBERG, 1987; BRUNET *et al.*, 1988; BOTTA *et al.*, 1990; HANSEN *et al.*, 1990; ZWENNIS, FRANSEN e WIJNANS, 1990; MEDINILLA e ESPIGARES, 1991; VAN HEERDEN e METS, 1991; FISCHBEIN, 1992; CARDENAS *et al.*, 1993; CHISOLM *et al.*, 1993; TIMÁR *et al.*, 1995). (Quadro I.16)

Quadro I.15: Níveis de Pb-S a que se eleva a PPZ (algumas referências).

<i>Referência</i>	<i>Nível de Pb-S</i>
<i>METS, 1981</i>	entre 25 e 30 µg/dL
<i>TURCK et al., 1992</i>	a partir de 25 µg/dL
<i>LANDRIGAN, 1994</i>	entre 30 e 40 µg/dL
<i>SCHUMACHER et al., 1997</i>	a partir de 30 µg/dL
<i>LAUWERYS, 1999</i>	entre 35 e 40 µg/dL
<i>TRUCHON, 1999</i>	30 µg/dL

Quadro I.16: Correlação entre Pb-S e PPZ (algumas referências).

<i>Referência</i>	<i>Coef. Correlação</i>	<i>Prob. Significância</i>
<i>KARACICC, MAJIC e TELISMAN, 1980</i>	r= 0,77	p< 0,001
<i>ALESSIO et al., 1981 cit. por FERNANDEZ et al., 1982</i>	r= 0,85	p< 0,001
<i>BRUNET et al., 1988</i>	r= 0,79	p< 0,025
<i>BOTTA et al., 1990</i>	r= 0,57	p= 0,01
<i>MEDINILLA e ESPIGARES, 1991</i>	r= 0,83	p< 0,01
<i>VAN HEERDEN e METS, 1991</i>	r= 0,76	p< 0,005
<i>FISCHBEIN, 1992</i>	r= 0,74	p< 0,001
<i>CARDENAS et al., 1993</i>	r= 0,80	p< 0,001
<i>CHISOLM et al., 1993</i>	r= 0,60	p< 0,001

Uma vez que permanece nos eritrócitos durante toda a sua vida (cerca de 120 dias) o doseamento da PPZ será um bom indicador do efeito biológico do chumbo no período dos cerca de três meses anteriores (*FISCHBEIN, 1992; SASSAROLI et al., 1992; OSHA, 1993*).

GRANDJEAN et al. estudaram um grupo de trabalhadores que, ao longo de um ano, registaram uma diminuição da exposição ao chumbo. Constataram que a Pb-S sofria um significativo e generalizado decréscimo (20%), mas que a PPZ apresentava variações inter-individuais, apenas decrescendo em alguns trabalhadores enquanto em outros se mantinha estável. Em conclusão, sugeriram que as situações de longo tempo de exposição podem determinar que o chumbo depositado no tecido ósseo mantenha uma acção sobre a síntese do heme, impedindo que, face a uma diminuição da exposição, se verifique um decréscimo da PPZ enquanto a Pb-S se vai reduzindo (*GRANDJEAN, JORGENSEN e VISKUM, 1991*).

É nesta perspectiva que se entende o que afirma LAUWERYS, para quem a correlação entre a plumbémia e a protoporfirina está longe de ser perfeita, uma vez que a acumulação desta é sobretudo determinada pela acção dos níveis de chumbo na medula óssea (LAUWERYS, 1999).

EISINGER et al. estudaram 158 trabalhadores expostos para avaliar a utilidade da utilização da PPZ como indicador da exposição. Para além de verificarem uma boa correlação da PPZ com a Pb-S, constataram que utilizando o valor de 100 µg/dL da PPZ, para detectar plumbémias de 60 µg/dL ou mais, apenas se registavam 3 falsos negativos (1,9%) dos quais 2 estavam expostos há menos de 3 meses. Nesta base, concluíram pela adequabilidade do doseamento da PPZ como teste preferencial na monitorização de primeira linha dos trabalhadores expostos a chumbo (EISINGER et al., 1978).

5.9 Doseamento da pirimidina-5-dinucleotidase (P5N)

A inibição enzimática da pirimidina-5-dinucleotidase (P5N), pelo chumbo, foi explorada como indicador biológico da exposição a este metal.

Segundo alguns autores (FENDLER et al., 1978; TORRANCE et al., 1985; COOK et al., 1985), a diminuição da actividade desta enzima será o efeito mais precoce e sensível da exposição ao chumbo (BRUNET et al., 1988), podendo registar-se a partir de níveis de plumbémia de 10 µg/dL (SAKAI, ARAKI e USHIO, 1990), embora LAUWERYS apenas identifique esta inibição para “plumbémias menores que 40 µg/dL” (LAUWERYS, 1999).

COOK et al. constataram um decréscimo significativo ($p < 0,001$) da actividade da P5N, comparando trabalhadores expostos (Pb-S entre 19 e 52 µg/dL) e não-expostos (Pb-S entre 6 e 12 µg/dL) (COOK, ANGLE e STOHS, 1986). Mais recentemente, KIM et al. verificaram, em estudo envolvendo trabalhadores expostos, que a P5N se correlaciona bem não só com a Pb-S mas, também, com a ALA-D (KIM et al., 1995).

Em estudo comparativo entre a P5N e a PPZ, BRUNET et al. concluíram que existe um paralelismo entre as variações dos dois indicadores para idênticas taxas de plumbémia, mas que a correlação entre a Pb-S e a P5N é mais forte que a verificada entre a Pb-S e a PPZ. Para estes autores, na selecção de um indicador para vigilância da exposição a chumbo, a complexidade técnica do doseamento da P5N constitui, contudo, uma séria desvantagem, pelo que deverá ser reservada para os casos de suspeita de saturnismo em que os valores de PPZ sejam normais (BRUNET et al., 1988).

O efeito mais patente desta inibição, a acumulação de ponteados basófilos nos eritrócitos, foi, em outros tempos, utilizado como indicador. A sua utilização foi, entretanto, abandonada pela inconstância da sua presença mesmo em casos de intoxicação grave (FERNANDEZ, GONZALEZ e ARANA., 1982).

5.10 Outros possíveis indicadores

Sabendo-se que o efeito crítico do chumbo se situa ao nível da cadeia de síntese do heme, a caracterização hematológica (através dos parâmetros do hemograma) desde logo foi equacionada como possível indicador da exposição. A sua total inespecificidade, contudo, retira-lhe qualquer validade de utilização, a não ser como complemento de investigação clínica em situações de avaliação diagnóstica.

Com base no conhecimento dos efeitos do chumbo sobre o organismo, a investigação científica tem procurado, continuamente, detectar novos indicadores que permitam melhor e mais facilmente servir as finalidades da mais eficaz e precoce vigilância das repercussões do chumbo sobre a saúde humana.

CARDENAS et al. investigaram mais de 20 possíveis indicadores em indivíduos expostos a chumbo (com Pb-S entre 36 e 65 µg/dL e um tempo médio de exposição de 14 anos). Detectaram uma interferência significativa do chumbo com a síntese renal de eicosanóides, resultando na diminuição da excreção urinária de 6-ceto-prostaglandina F (de acção vasodilatadora) e no aumento da excreção de tromboxano (de acção vasoconstrictora), associados com a Pb-S e a PPZ. Não estando, estas alterações, associadas a qualquer sinal de disfunção renal, sugeriram que se poderia tratar de alterações bioquímicas reversíveis, mas cujo significado será, ainda, desconhecido (CARDENAS et al., 1993).

Um particular interesse têm, aliás, despertado os indicadores relacionados com alterações da função renal.

O aumento da excreção urinária da enzima renal N-acetil-β-D-glucosaminidase (NAG), cuja actividade se considera ser um bom indicador da disfunção tubular, para avaliar efeitos renais ainda em fase de reversibilidade, foi detectado em várias investigações (MEYER et al., 1984; LAUWERYS e BERNARD, 1987; VERSCHOOR et al., 1987a; CORATELI et al., 1988, citado por CHIA, ONG e JEYARATNAM, 1991).

Este aumento foi também constatado, a níveis de plumbémia a partir de 20 µg/dL, por CHIA, ONG e JEYARATNAM que, contudo, postularam que tal não se deveria a lesão das células renais com aumento da exfoliação mas, sim, a um aumento da exocitose da

actividade da NAG, cujo significado não é claro e será difícil de elucidar (CHIA, ONG e JEYARATNAM, 1991).

Também JUNG et al. investigaram a associação de parâmetros da exposição a chumbo (Pb-S, Pb-U, PPZ, ALA-D, ALA-U) com indicadores específicos da disfunção renal, em indivíduos expostos a chumbo. Verificaram que a urémia e os níveis urinários da NAG e da α_1 -microglobulina apresentavam elevadas correlações com os indicadores da exposição a chumbo, sendo a α_1 -microglobulina a de variação mais precoce. Assinalaram, ainda, que a pesquisa de efeitos precoces de disfunção renal, na exposição a chumbo, deveria ter em conta plumbémias de 40 $\mu\text{g/dL}$, devendo investigar-se, mais e melhor, a utilidade efectiva destes parâmetros (JUNG et al., 1998).

OMAE et al. estudaram, igualmente, a função renal em 165 trabalhadores expostos a chumbo (média de Pb-S de 36,5 $\mu\text{g/dL}$ com variações entre 6 e 73 $\mu\text{g/dL}$). Não observaram alterações, associadas ao chumbo, nem da creatininémia, nem da β_2 -microglobulina na urina, nem dos *clearance* da creatinina, da β_2 -microglobulina ou do ácido úrico. Comparando os resultados do sub-grupo com mais de dez anos de exposição (Pb-S entre 26,1 e 66,6 $\mu\text{g/dL}$) em relação aos restantes, não constataram diferenças nos parâmetros da função renal. Sugeriram, assim, que a exposição de longo prazo, com plumbémias inferiores a 70 $\mu\text{g/dL}$, pode não determinar efeitos adversos na função glomerular ou na função tubular renais (OMAE et al., 1990).

E no mesmo sentido se pronunciaram ROELS et al., após estudarem a função renal em trabalhadores expostos a chumbo (entre 6 e 36 anos de exposição; Pb-S média de 43 $\mu\text{g/dL}$). Verificaram uma associação positiva entre o chumbo ósseo e o *clearance* da creatinina, a qual sugeriria que, na exposição moderada ao chumbo, se regista uma ligeira taxa hiperfiltrante que vem compensar o normal declínio do *clearance* com a idade. E concluíram que alterações renais adversas não são expectáveis quando os níveis de Pb-S se mantêm abaixo de 70 $\mu\text{g/dL}$ (ROELS et al., 1994).

Numa outra perspectiva se situa a possibilidade de utilização do polimorfismo genético da ALA-D — enzima com dois alelos (ALA-D¹⁻¹ e ALA-D¹⁻²).

Alguns trabalhos suportam a hipótese de que os indivíduos que possuem o alelo ALA-D¹⁻² estariam mais protegidos contra a acção do chumbo por virtude de o metal ter uma maior afinidade para a enzima assim constituída (SCHWARTZ et al., 1995; SITHISARANKUL et al., 1997; ALEXANDER et al., 1998b; SAKAI, MORITA e ARAKI, 1999).

O interesse deste facto na vigilância de saúde dos trabalhadores expostos a chumbo está, porém, ainda por estabelecer (VYSKOCIL, VIAU e BRODEUR, 1993).

6.

Estratégias de Prevenção na Exposição Profissional a Chumbo: a utilização dos indicadores biológicos

O conhecimento das relações existentes entre a exposição profissional e as suas repercussões sobre a saúde dos trabalhadores expostos, adquire-se pelo estudo simultâneo dos *factores ambientais* e dos respectivos *efeitos* (UVA e FARIA, 2000).

Qualquer estratégia de prevenção de um risco de natureza química implica, assim, a caracterização da exposição ambiental ao tóxico e a avaliação dos efeitos sobre o organismo dos trabalhadores. À universalidade do seu objectivo (eliminar ou atenuar o risco de efeitos adversos) contrapõe-se, contudo, a particularidade da sua aplicação, não podendo em cada contexto ser delineada e implementada sem o prévio entendimento das especificidades de cada realidade a que se destina.

Não basta quantificar o risco, quer pela presença do seu agente quer pela dimensão dos seus efeitos. Importa caracterizá-lo nas suas vertentes qualitativas, de modo a que sejam compreendidos o contexto em que a exposição se desenvolve e o conjunto de variáveis que influenciam, em maior ou menor extensão, de modo mais ou menos directo, a relação entre o tóxico/factor de risco e os trabalhadores a ele expostos.

Estando aqui em causa as consequências para a saúde determinadas por actividades que impliquem exposição ao chumbo (tóxico), importa reconhecer o conjunto de condicionantes que integram cada realidade do trabalho e perceber quais, de entre elas, influenciam e de que modo a exposição que se pretende caracterizar, primeiro e controlar logo depois. E, neste contexto, todas as questões são, à partida, valorizáveis: as características dos próprios trabalhadores, o seu grau de formação quanto ao risco em presença, os processos técnicos e as tecnologias utilizadas, as exigências físicas em causa, os mecanismos de protecção disponíveis, os ritmos e sistemas de laboração, as características das instalações, os equipamentos individuais de protecção utilizáveis são, entre outros, elementos a apreciar e sobre os quais importa identificar se e como influenciam a exposição dos trabalhadores.

É nesta perspectiva que a *metodologia ergonómica de análise das situações de trabalho*, designadamente na óptica da designada *corrente da actividade humana*, oferece um inestimável contributo para uma adequada caracterização do risco e consequente definição de medidas de correcção.

E é este conhecimento que oferece às quantificações ambientais e biológicas a valorização indispensável a uma adequada interpretação da interacção tóxico/organismo.

As manifestações clínicas do saturnismo dependem muito da sensibilidade individual e, dada a sua grande inespecificidade, designadamente na fase inicial, devem ser valorizadas com ponderação e rigor, valorizadas no quadro da exposição verificada e equacionadas sempre em função de testes complementares de diagnóstico, de que ressaltam o doseamento adequado dos indicadores biológicos pertinentes, quer de dose quer de efeito.

Ao Médico do Trabalho, no contexto de um programa de prevenção dos efeitos adversos relacionados com a exposição profissional a chumbo, competirá, assim, conhecer as manifestações clínicas da intoxicação, para as poder detectar na sua fase mais precoce mas, para além disso e fundamentalmente, saber utilizar os indicadores biológicos e interpretar a sua informação, de modo a avaliar a interacção do tóxico com o organismo numa fase ainda mais inicial, em que os efeitos são reversíveis.

6.1 Vigilância ambiental e vigilância biológica

A legislação portuguesa estipula que, nas situações de trabalho com exposição a chumbo ou seus compostos inorgânicos, o *valor limite de exposição* (VLE-MP) é de $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$ e o *nível de acção* (nível de concentração a partir do qual se têm que aplicar medidas preventivas específicas) de $75 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (DECRETO-LEI 274/89, de 21 de Agosto).

O facto de a concentração de um agente químico não atingir, no ar do local de trabalho, os valores considerados limite, não significa, porém, que ele não se encontre no organismo, nos locais de acção, em quantidades susceptíveis de criar risco para a saúde (MEDINILLA e ESPIGARES, 1991).

Embora exista referência de que para cada aumento da concentração de chumbo no ar de $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ a plumbémia se eleva 10 a $20 \mu\text{g}/\text{dL}$ (VIALA e GOUEZO, 1988), em meio profissional é raro encontrar uma correlação entre as concentrações de chumbo no ar e no sangue dos trabalhadores expostos (LAUWERYS, 1999).

BOOHER, por exemplo, estudou dois grupos de trabalhadores de reparação de navios que efectuavam operações de remoção de tintas – um por jacto de areia e outro por cinzelagem. No primeiro caso, a exposição média ambiental local registada situava-se em $61 \mu\text{g}/\text{m}^3$, enquanto no segundo era de $2,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Contudo, quer as plumbémias quer os valores da PPZ dos trabalhadores do primeiro sector eram muito inferiores às do segundo e muito pouco correlacionadas com os níveis de chumbo ambientais. Verificaram, ainda, que após a implementação de um programa de formação sobre medidas individuais de prevenção, os níveis de plumbémia decresceram de modo generalizado. Com base nestas constatações, sinalizaram a importância da vigilância biológica para avaliar a exposição efectiva, bem como o seu contributo para evidenciar a necessidade de medidas preventivas adequadas (BOOHER, 1988).

A contaminação de um ambiente de trabalho nunca é contínua e, além disso, sofre a influência de muitos factores em si mesmos de grande variabilidade (temperatura, humidade, condições de ventilação, variações na matéria-prima e nas técnicas de produção, tempo efectivo de trabalho, ...).

A vigilância ambiental na exposição profissional a químicos revela-se, assim, de alguma limitação, na medida em que apenas representa a carga exposicional externa, reporta somente ao ambiente de trabalho e, mesmo esse, no determinado momento da avaliação.

HODGKINS et al. investigaram a relação entre os níveis de chumbo no ar (Pb-A) e no sangue (Pb-S) em trabalhadores de duas fábricas de baterias, ao longo de 30 meses. Em ambos os casos, cinco anos antes haviam sido implementadas alterações tecnológicas que redundaram na redução dos níveis ambientais de chumbo (de mais de 100 µg/m³ para menos de 30 µg/m³). Verificaram existir associação entre os níveis de Pb-A e de Pb-S numa das fábricas mas não na outra, sendo esta associação mais forte nos trabalhadores com vinte ou mais anos de exposição. Além disso, constataram que na unidade fabril em que a associação não se verificava, embora os níveis de Pb-A se mantivessem sensivelmente constantes durante os 30 meses que durou o estudo, a descida média da Pb-S fora muito mais acentuada nos trabalhadores com menos de 20 anos de exposição do que nos restantes (7,6 µg/dL contra 0,04 µg/dL). Deste modo, sugeriram que a determinação do chumbo no ar, isoladamente, pode conduzir a deficientes apreciações, já que elevadas exposições anteriores podem influenciar significativamente a Pb-S de trabalhadores, mesmo que subsequentemente expostos a níveis muito mais baixos (HODGKINS et al., 1991a).

Dadas as características do agente e da sua interacção com o organismo, a vigilância biológica, no caso da exposição a chumbo, apresenta vantagens particularmente importantes: tem em conta a totalidade da exposição e a absorção pelas diversas vias (respiratória e digestiva), avalia a resultante da exposição acumulada (recente e antiga), contempla as diferenças inter-individuais da reacção ao tóxico (SKERFVING et al., 1993).

No contexto da vigilância biológica dos trabalhadores expostos a chumbo, a medição dos efeitos precoces sobre o sistema hematopoiético é normalmente privilegiada, dado que reflectem melhor o grau de impregnação do organismo (VYSKOCIL, VIAU e BRODEUR, 1993). As inibições enzimáticas que ocorrem na síntese do heme durante a exposição a chumbo ocorrem numa fase precoce, quando os parâmetros hematológicos ainda se encontram em níveis normais (KESER-STANKOVIC et al., 1982) e representam etapas iniciais de um processo que, a progredir, pode determinar o aparecimento de sintomas da intoxicação saturnínica (OSHA, 1993). Estes efeitos inibitórios manifestam-se por aumento da excreção urinária de coproporfirina III e ácido δ-aminolevulínico, diminuição da actividade da desidratase do ácido δ-aminolevulínico e aumento da concentração eritrocitária de protoporfirina, todos eles referidos como indicadores

biológicos da intoxicação saturnínica (LABBÉ, 1977; KESER-STANKOVIC *et al.*, 1982; LABRÈCHE e P'AN, 1984; BOTTA *et al.*, 1990; MARQUÉS MARQUÉS, 1993; DUC, KAMINSKY e KLEIN, 1994; GRAZIANO, 1994; IPCS, 1995; SCHÄLLER, 1996; LAUWERYS, 1999; SAKAI, 2000) e parecendo este último ser o indicador de eleição (LABBÉ, 1977).

6.2 Selecção dos indicadores biológicos: aspectos a ter em conta

A selecção de indicadores biológicos, para utilização em programas de vigilância da saúde de trabalhadores expostos a chumbo, deve ter em vista avaliar, sempre que possível e simultaneamente, o risco potencial e a evolução de efeitos precoces. Isto é, deve contemplar um *indicador de dose* e um *indicador de efeito*.

A plumbémia (indicador de dose interna) é o principal indicador da exposição a chumbo e reflecte, melhor do que qualquer outro, o risco de exposição excessiva (ALESSIO *et al.*, 1988; LAUWERYS, 1999).

Quanto aos indicadores de efeito, um dos critérios da sua elegibilidade situa-se no seu grau de variação em relação aos níveis de dose interna, no caso aferida em função da plumbémia. (Quadro I.17)

Quadro I.17: Relação entre o nível de plumbémia e o início de variação de alguns indicadores de efeito.

<i>Indicador</i>	<i>Nível de plumbémia a que se detectam variações</i>
Actividade da ALA-D	10
Protoporfinas eritrocitárias (PPE; PPZ)	20 – 30
ALA-U	35
Copro-U	40

(unidades: µg/dL)

(Adaptado de IPCS, 1995)

No diagnóstico da intoxicação aguda (que coloca problemas face à sintomatologia geralmente inespecífica e subjectiva), a comparação dos resultados da quase totalidade dos indicadores, em 68 casos estudados por CARTON-SANCHEZ *et al.*, permitiu aos autores concluir que a Pb-S, a ALA-D e a plumbúria induzida pelo EDTA fornecem os dados mais significativos. E conduziu os autores a concluir, ainda, que o diagnóstico das formas graves de saturnismo, com indicação para terapia quelante, se baseia da

ocorrência de três dos seguintes critérios: $Pb-S \geq 80 \mu g/dL$; inibição da $ALA-D \geq 75\%$; $ALA-U \geq 2,5 mg/dL$; anemia (CARTON-SANCHEZ *et al.*, 1985).

Pela simplicidade da colheita, os doseamentos efectuados na urina desde cedo se perfilaram como os de primeira escolha. Contudo, por virtude das grandes variações intra e inter-individuais, a necessidade de colheitas de 24 horas e de ajustamento dos valores através da creatinina poderão considerar-se uma desvantagem.

Apesar de se constatar uma correlação satisfatória entre os valores da $Pb-S$ e da $Pb-U$, ela não parece suficiente para que os valores de $Pb-U$, numa base individual, possam ter um valor predictivo em relação à plumbémia (GULSON *et al.*, 1998a; FUKUI *et al.*, 1999).

FROOM *et al.* já haviam comparado (num estudo ao longo de 10 anos, envolvendo cerca de 1.000 trabalhadores) os valores predictivos da $Pb-S$ e da $Pb-U$ relativamente à evolução da plumbémia nos 6 meses seguintes (mantendo cada indivíduo o mesmo tipo de trabalho nesse período). Verificaram que o da $Pb-S$ era superior ao da $Pb-U$, concluindo que a utilização desta última, no contexto da avaliação periódica da exposição, deveria ser abandonada (FROOM *et al.*, 1998).

As variações inter-individuais na correlação com a plumbémia, aliadas à exigência de a sua colheita dever ser efectuada em urina de 24 horas e, ainda, de as amostras serem facilmente contamináveis a partir do meio exterior (TRUCHON, 1999) fazem com que, actualmente, a plumbúria esteja praticamente abandonada na vigilância da exposição profissional a chumbo.

Também o doseamento da coproporfirina III na urina é, hoje em dia, de pouca utilização. LABBÉ sintetiza bem as principais limitações do doseamento da excreção urinária de Coproporfirina III (Copro-U) como indicador na exposição a chumbo: apresenta uma elevação tardia em relação aos outros indicadores, tem pouca sensibilidade e não é específica (LABBÉ, 1977).

Para DALLY, a determinação do $ALA-U$ é um exame fiável, relativamente sensível e muito específico (DALLY, 1988).

Dado que a excreção urinária do ALA é influenciada pelos ritmos biológicos, a sua utilização aconselha a colheitas de urina de 24 horas. Além disso, no meio urinário o ALA sofre reacções de decomposição pela luz solar, o que obriga a recolhas em recipiente adequado, de características opacas (VYSKOCIL, VIAU e BRODEUR, 1993; OSHA, 1993). A principal limitação da sua utilização será, assim, provavelmente, de natureza prática.

Segundo TELISMAN et al. (1982), a inibição da actividade da ALA-D é, quase unanimemente, considerada como o indicador mais sensível dos efeitos do chumbo (ONG et al., 1986).

MEDINILLA e ESPIGARES, por exemplo, constataram que era estatisticamente significativa a associação entre a plumbémia e a ALA-D, o ALA-U e a PPZ apresentando, contudo, a ALA-D, o melhor coeficiente de correlação (MEDINILLA e ESPIGARES 1991).

A diminuição da actividade da ALA-D ocorre a níveis inferiores de Pb-S do que o aumento do ALA-U e da PPZ, sendo, assim, mais sensível que os outros indicadores para valores de Pb-S até 30 µg/dL (SCHUMACHER et al., 1997).

A extrema sensibilidade do teste, no entanto, diminui o seu interesse para o controlo periódico dos trabalhadores expostos a chumbo, uma vez que a mais pequena variação na exposição ambiental (que se traduza na dose interna) provoca alterações do seu grau de actividade (LAUWERYS, 1999). VYSKOCIL et al., aliás, consideram que esta grande sensibilidade da ALA-D faz com que, em essência, ela não seja mais do que um modo indirecto e mais complexo de medir a exposição ao chumbo (VYSKOCIL, VIAU e BRODEUR, 1993).

Uma outra desvantagem da sua utilização, acresce, situa-se no constrangimento técnico de, dada a sua instabilidade, a enzima poder alterar-se com facilidade durante o período entre a colheita do sangue e o doseamento laboratorial (KIM et al., 1995).

O elevado grau de correlação da PPZ com a PPE (protoporfirina IX) permite que seja utilizada em sua substituição (BLUMBERG et al., 1977; EISINGER et al., 1978; KARACIC, MAJIC e TELISMAN, 1980; FISCHBEIN et al., 1982; URBIETA, 1982; MARSH, NELSON e KOENIG, 1983; KONONEN, 1991; JINBAI, JINPING e JIANYAE, 1992; NELSON et al., 1998; PRISTA, PINTO e AGUIAR, 2002).

A PPZ é mais sensível que o ALA-U e, além disso, muito específica. Eleva-se mais lentamente que o ALA-U, mas permanece aumentada durante mais tempo permitindo, assim, diagnósticos retrospectivos (DALLY, 1988).

O doseamento da PPZ, dadas as suas propriedades de fluorescência, pode efectuar-se por recurso a um hematofluorímetro portátil. A técnica é de grande facilidade e comodidade de execução (requer apenas algumas gotas de sangue periférico e o resultado é obtido no momento), altamente reprodutível e de baixo custo (segundo alguns cálculos, menos de metade do custo da plumbémia) (CHISOLM et al., 1974; ZWENNIS, FRANSSEN e WIJNANS, 1990; PRISTA, PINTO e AGUIAR, 2002).

Por estudos comparativos, alguns autores concluem que a plumbémia é melhor correlacionada com a PPZ do que com o ALA-U (LABRÈCHE e P'AN, 1984; BOTTA et al., 1990; KENTNER e FISCHER, 1994).

BOTTA et al. estudaram a variação de alguns indicadores (Pb-S, ALA-U e PPZ) no início e no final do dia de trabalho. Concluíram que só o ALA-U variava significativamente ao longo da jornada de trabalho e que o melhor coeficiente de correlação (grau de significância de 1%) se registava entre a Pb-S e a PPZ, quer no início quer no fim das actividades (BOTTA et al., 1990).

Como teste de primeira linha a PPZ parece, também, oferecer vantagens em relação à Pb-S. Os estudos de PETER e BORDEAU (1983), comparando a Pb-S e a PPZ em 915 indivíduos, sugeriram aos autores que, utilizando a PPZ como critério de despiste não se identificavam 40% das Pb-S excessivas (40% de falsos negativos) mas que, por seu lado, utilizando como critério a Pb-S não se identificavam 80% das PPZ excessivas (80% de falsos negativos) (VYSKOCIL, VIAU e BRODEUR, 1993).

Enquanto a plumbémia reflecte melhor a exposição recente, a PPZ pode ser uma melhor medida da exposição crónica a chumbo, em virtude da sua maior vida-média (HRYHORCZUK et al., 1985b; FISCHBEIN, 1992).

Contudo, as situações de variabilidade na exposição parecem requerer um cuidado acrescido na interpretação dos resultados quer da PPZ quer da Pb-S.

Na exposição crónica (estável) a Pb-S atinge o valor máximo em 3 a 6 meses, enquanto a PPZ o alcança em 6 a 9 meses. Após a cessação da exposição a PPZ mantém-se em valores elevados por um período até 2 anos, enquanto a Pb-S decresce mais rapidamente. Deste modo, particularmente nos casos em que a exposição profissional é muito variável, os dois indicadores devem ser utilizados em simultâneo (FROOM et al., 1995). LERNER et al., por seu turno, estudaram a evolução da Pb-S e da PPZ em trabalhadores que regressaram ao trabalho habitual, após afastamento da exposição durante dez semanas. Verificaram que a PPZ diminuía enquanto a Pb-S se elevava, entendendo assim que, nestas situações, a Pb-S será um melhor indicador do que a PPZ (LERNER, GERTSIDE e ROY, 1982).

Constatando a boa correlação entre Pb-S e PPZ, num estudo envolvendo 78 trabalhadores expostos, JOSELOW e FLORES postularam que a PPZ pode substituir a Pb-S como indicador biológico, porque reflecte as alterações metabólicas, a contaminação do produto é mínima e as análises são simples de realizar e de baixo custo, permitindo uma melhor utilização de recursos num programa de vigilância (JOSELOW e FLORES, 1977).

GRADJEAN e LINTRUP, por seu turno, verificaram que a PPZ se correlaciona melhor com a concentração da hemoglobina do que a Pb-S com esta, o que indicará que a PPZ indicia melhor sobre os efeitos crónicos do chumbo do que uma determinação isolada da Pb-S (GRADJEAN e LINTRUP, 1978).

A selecção dos indicadores biológicos a utilizar, num programa de vigilância de saúde de trabalhadores expostos a chumbo, deve respeitar critérios que passam pelo claro conhecimento do significado de cada um deles, do tipo de informações que cada um proporciona e da sua adequabilidade em função das características da exposição em causa. (Quadro I.18)

Quadro I.18: Comparação entre vários indicadores da exposição a chumbo.

<i>Indicador</i>	<i>Vantagens</i>	<i>Inconvenientes</i>
Plumbémia	Muito específico; apenas sensível para exposições recentes; diminui cerca de 1 mês após cessação da exposição	Colheita facilmente contaminável; doseamento caro e exigindo laboratório especializado
Plumbúria	Muito específico	Colheita facilmente contaminável; varia com alimentação
Plumbúria provocada	Muito específico e sensível; reflecte a impregnação do organismo	Necessita internamento hospitalar; inútil para rastreio, apenas utilizável para confirmação diagnóstica
ALA - Urinário	Pouco sensível e mal correlacionado com a plumbémia; eleva-se em 15 dias e normaliza-se rapidamente com a cessação da exposição; bom teste da exposição profissional de curta duração	Pouco específico (porfirias, hepatopatias, anemias post-gastrectomia); amostras colhidas fotossensíveis
ALA - desidratase	Muito sensível; utilizável para exposições antigas	Pouco específico (álcool, grandes variações inter-individuais); facilmente contaminável; método de doseamento muito delicado
Coproporfirina - Urinária	Sensibilidade média	Pouco específico (hemopatias, hepatopatias, infecções, exposição ao mercúrio e bismuto); pouco sensível
PPZ	Sensibilidade média; fácil e pouco oneroso; utilizável para exposições antigas; utilizável para rastreio	Pouco específico (hepatopatias, hemopatias, infecções agudas, úlcera péptica, neoplasias); eleva-se em 3 meses
Pontado basófilo das hemácias	Fácil e pouco dispendioso	Pouco sensível e não-específico; inútil para despiste e para exposições antigas; tardia positividade

(Adaptado de France, 1997)

Parece não restarem dúvidas de que, no contexto da Saúde Ocupacional, a plumbémia Pb-S), a protoporfirina-zinco (PPZ) e o ácido δ -aminolevulínico (ALA-U), constituem os indicadores que melhor podem clarificar os reflexos da exposição sobre o organismo

dos trabalhadores expostos. Ao Médico do Trabalho competirá, clarificando os objectivos, definir o modo e o momento da sua utilização.

Para alguns autores, a Pb-S e a PPZ são os indicadores biológicos mais adequados na vigilância da exposição a chumbo (*BRAITHWAITE e BROWN, 1988; BOTTA et al., 1990*) e deverão mesmo ser utilizados em simultâneo para uma adequada avaliação da intoxicação por chumbo (*URBIETA, 1982*).

Com base na verificação de um comportamento não-linear da PPZ e do ALA-U a níveis de Pb-S superiores a 40 µg/dL, *JINBAI et al.* sugerem que a vigilância médica dos trabalhadores expostos a chumbo deverá incluir estes três indicadores (*JINBAI, JINPING e JIANYE, 1992*).

No entendimento de *LAUWERYS*, de igual modo, a vigilância biológica de rotina dos trabalhadores expostos a chumbo deverá compreender a Pb-S, a PPZ e o ALA-U (*LAUWERYS, 1999*).

Segundo a OSHA, a PPZ deveria ser encarada como o indicador de doseamento inicial na vigilância de trabalhadores expostos a chumbo (*OSHA, 1993*).

O mesmo é defendido por *ZHANG*, para quem a PPZ pode ser utilizada como indicador para definir quem necessita efectuar o doseamento da Pb-S, com a vantagem adicional de, embora este critério só seja aplicável para valores de Pb-S de 50 µg/dL ou mais, poder reduzir consideravelmente os custos (*ZHANG, 1993*).

VYSKOCIL et al., por fim, revendo a literatura específica publicada na década de oitenta, consideraram que a utilização dos indicadores biológicos na exposição a chumbo deve ter em conta que (*VYSKOCIL, VIAU e BRODEUR, 1993*):

- a Pb-S é reflexo da exposição mais recente mas também da mais antiga, na medida em que também é influenciada pela carga corporal de chumbo depositada. Deste modo, é o melhor indicador da exposição a chumbo no quadro da prevenção dos respectivos efeitos adversos.
- a PPZ e o ALA-U só terão interesse para níveis de exposição em que a Pb-S ultrapasse os 40 µg/dL, sendo nitidamente de privilegiar a PPZ.

6.3 Valores limite na exposição profissional a chumbo

Em Portugal, a vigilância da saúde dos trabalhadores expostos a chumbo está regulamentada pelo Decreto-lei nº 274/89 de 21 de Agosto, que transpõe para o direito interno a Directiva da Comissão Europeia nº 82/605/CEE de 25 de Junho.

No que respeita à exposição ambiental nos locais de trabalho, o diploma estabelece que o “Valor Limite de Concentração” (valor da concentração de chumbo referido a 8 horas diárias e 40 horas semanais, que não deve ser ultrapassado) é de 150 µg/m³.

Quanto à utilização de indicadores biológicos, o diploma prevê que a vigilância biológica deva compreender a plumbémia e, adicionalmente, segundo critério médico, a PPZ, o ALA-U e a ALA-D.

Estabelece, ainda, como limites de aceitabilidade dos reflexos da exposição, o valor de 70 µg/dL para a plumbémia, podendo ser admissível um valor até 80 µg/dL desde que se verifique uma das condições seguintes:

- uma taxa de ácido δ-aminolevulínico na urina (ALA-U) inferior a 20 µg/g de creatinina;
- um valor de protoporfirina-zinco (PPZ) inferior a 20 µg/g de hemoglobina;
- um nível de desidratase do ácido δ-aminolevulínico (ALA-D) superior a 6 unidades europeias.

Diversos critérios, por seu lado, estão em vigor em outros países, dentro e fora da Comunidade Europeia, designadamente para a plumbémia. (Quadro I.19)

Quadro I.19: Limites máximos da plumbémia em diversos países.

<i>País</i>	<i>Limites</i>	
ALEMANHA	70	30 para mulheres
AUSTRALIA	70	
DINAMARCA	60	
EUA (ACGIH)	50	(intenção de 30)
EUA (OSHA)	60	Média de 50 em 3 testes consecutivos
FINLÂNDIA	50	
FRANÇA	60	
NOVA ZELÂNDIA	66	Média de 54 em 3 testes consecutivos
REINO UNIDO	60	40 para mulheres
SUÉCIA	50	
PORTUGAL	70	80 <u>se</u> ALA-U<20 mg/g creatinina <u>ou</u> PPZ< 20 µg/g hemoglobina <u>ou</u> ALA-D> 6 U.E.

(unidades: µg/dL)

O desenvolvimento do conhecimento científico tem, entretanto, permitido reconhecer a necessidade de melhorar os níveis de prevenção dos efeitos adversos da exposição a chumbo, o que passa, necessariamente, pela definição de novos limiares significativos de um patamar de aceitabilidade que represente uma maior protecção da saúde dos trabalhadores.

A grande atenção que vem sendo dada aos efeitos precoces e sub-clínicos induzidos pela exposição a chumbo (e que apenas diferem dos efeitos clínicos clássicos pela sua intensidade), revela que a baixas doses de exposição a toxicidade do chumbo se manifesta ao nível hematológico bem como sobre os sistemas nervoso, cardiovascular, endócrino, imunológico e reprodutor, enquanto a questão da possível carcinogenicidade e mutagenicidade do chumbo permanece em aberto. E muitos destes efeitos têm sido constatados a níveis de plumbémia que ficam aquém dos limiares actualmente em vigor (APOSTOLI e ALESSIO, 1992; APOSTOLI, 1998).

Neste contexto e tendo por base a múltipla investigação efectuada nos últimos anos, um relatório datado de Setembro de 2000 intitulado “*Recommendation from Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Lead and its Inorganic Compounds*” elaborado para a Comissão Europeia, preconiza que novos limiares para a exposição profissional ao chumbo sejam estabelecidos, devendo situar-se em 100 µg/m³ para a exposição ambiental e 30 µg/dL para o valor da plumbémia (SCOEL, 2000).

CAPÍTULO II

UTILIZAÇÃO da PROTOPORFIRINA-ZINCO (PPZ) na VIGILÂNCIA de SAÚDE de TRABALHADORES EXPOSTOS a CHUMBO

1.

Introdução

Em Saúde Ocupacional, a avaliação/gestão dos riscos profissionais na exposição a agentes químicos exige que se tenham em conta a forma, a natureza e a dimensão do contacto da substância com a população exposta, considerando todas as fontes de exposição, ocupacionais e não-ocupacionais. Mas implica, igualmente, reconhecer o modo e a intensidade como cada indivíduo, dessa mesma população, responde ao contacto com o agente em presença.

A quantificação de um risco para a saúde depende, assim, da caracterização da exposição e da natureza das relações dose-resposta ou da toxicidade dos agentes envolvidos (IPCS, 2001).

O principal objectivo da vigilância biológica é o de detectar efeitos tóxicos na fase de reversibilidade, antes da instalação de alterações patológicas, assegurando que a exposição não conduza a um risco inaceitável para a saúde (BAKER e MATTE, 1994; HOET, 1996). E, na medida em que tem por base a globalidade da exposição (profissional e não-profissional) e avalia a resultante da interacção tóxico/organismo, deverá ser entendida como instrumento a privilegiar na planificação e concretização de qualquer estratégia preventiva.

Na exposição a agentes químicos, deste modo, a utilização de indicadores biológicos, designadamente de efeito, enquanto avaliadores de alterações bioquímicas reversíveis determinadas pela absorção do agente, adquire um estatuto de primordial importância.

A selecção dos indicadores biológicos exige não só que sejam adequados, fundamentalmente sensíveis e específicos, mas, ainda, que sejam tidos em conta aspectos relacionados com a respectiva aplicabilidade, como são os casos da simplicidade ou complexidade das técnicas e dos equipamentos de medição e do custo de tais avaliações (WHO, 1996; NICOLL, PIGNONE e DETMER, 2001).

A sua pertinência, a natureza da informação que permitem e as exigências técnicas para a sua obtenção requerem, assim, rigoroso critério na sua escolha e na interpretação dos resultados que fornecem. Adicionalmente, em particular porque tal vigilância se dirige a grupos de trabalhadores regra geral numerosos e a persistência da exposição exige a sistemática vigilância e a sucessiva avaliação analítica importa, sem pôr em causa o primado da preocupação pela melhor saúde, não negligenciar os aspectos relacionados com desejáveis critérios de equilíbrio entre o custo e a eficácia.

A intoxicação por chumbo de origem profissional caracteriza-se, clinicamente, por uma sintomatologia de evolução arrastada, com queixas difusas e de elevada inespecificidade, facto particularmente mais notório nas fases iniciais da sua instalação (ZIEGLER, 1990; DAVIDSON, 1994; LEE *et al.*, 2000; HU, 2002). A vigilância médica de trabalhadores sujeitos a este risco, entendida em termos restritos, com base na pesquisa de sinais precoces de doença, enfrenta, assim, sérias dificuldades e configura uma elevada probabilidade de se não revelar atempada.

Tal facto oferece à vigilância biológica da exposição profissional a chumbo uma importância acrescida.

Não existindo dados objectivos que permitam sistematizar o modo como a vigilância da saúde dos trabalhadores expostos a chumbo se efectua em Portugal, resta uma apreciação de base empírica, fundamentada na experiência de observação e numa informação avulsa sobre a matéria. Tanto quanto é possível perceber, esta vigilância assenta na realização (mais ou menos periódica) da plumbémia (Pb-S) e no recurso, menos frequente, à determinação do ácido δ -aminolevulínico na urina (ALA-U). Para além disso, com alguma frequência os programas de rotina incluem, ainda, a realização dos parâmetros hematológicos (hemograma).

À luz da literatura científica publicada, o que se reflecte, aliás, nas recomendações técnicas internacionais, parece consensual que a vigilância biológica dos trabalhadores expostos a chumbo se deve basear na realização da plumbémia como indicador de dose e privilegiar, como indicadores de efeito, a protoporfirina-zinco (PPZ) e, ou, o ácido δ -aminolevulínico (ALA), segundo metodologias e protocolos que variam em função das realidades específicas da exposição e, até, de diferentes interpretações valorativas que se atribuem ao significado de cada um destes parâmetros. Parece, por outro lado, não haver razoabilidade no recurso cego e sistemático à caracterização hematológica.

O objecto central da presente investigação situou-se na avaliação da utilidade e da exequibilidade do doseamento da protoporfirina-zinco no sangue, por recurso a um equipamento portátil (hematofluorímetro) e a uma técnica de fácil execução (punção capilar) (PIOMELLI *et al.*, 1973; BLUMBERG *et al.*, 1977; BUHRMANN, MENTZER e LUBIN, 1978; EISINGER *et al.*, 1978; KARACIC, MAJIC e TELISMAN, 1980; METS, 1981; FISCHBEIN *et al.*, 1982; MARSH, NELSON e KOENIG, 1983; ESPAÑA, 1987; VERSCHOOR *et al.*, 1987b; WILDT, BERLIN e ISBERG, 1987; PARSOSNS *et al.*, 1989; STANTON *et al.*, 1989; ZWENNIS, FRANSSEN e WIJNANS, 1990; McELVAINE *et al.*, 1991; ROLFE *et al.*, 1993; FROMM *et al.*, 1998; PRISTA, PINTO e AGUIAR, 2002).

Um diverso conjunto de questões, entendidas como pertinentes, fundamentou esta intenção: (1) até ao início do presente estudo, o método não era concretizável em Portugal, apesar de a PPZ ser um dos indicadores referenciados no diploma legal que

regulamenta a exposição profissional a chumbo; (2) é utilizado e recomendado em grande número de países; (3) fornece uma informação adequada e eventualmente melhor que a de outros indicadores de efeito; (4) é, por alguns autores, recomendado como teste de avaliação inicial; (5) implica meios e técnicas de fácil execução e baixo custo; (6) o doseamento pode ser confirmado, em caso de necessidade, recorrendo-se a técnicas laboratoriais.

O objectivo final da investigação prende-se com a definição de um quadro metodológico de utilização dos indicadores biológicos da exposição a chumbo, pretendendo-se que contribua para uma mais adequada e eficaz vigilância da saúde dos trabalhadores sujeitos a este factor de risco.

2.

Desenho do Estudo

Para alcançar os propósitos definidos, o presente estudo foi desenhado segundo uma metodologia faseada, capaz de responder ao conjunto de questões em presença.

Essencialmente, o estudo visou avaliar o grau de associação da PPZ, do ALA-U e dos parâmetros hematológicos (indicadores de efeito) com a Pb-S (indicador de dose), retirando as necessárias ilações sobre a utilização deste indicadores nos programas de vigilância da saúde de trabalhadores expostos a chumbo.

Este desiderato, no contexto para tal definido, implicou que, numa fase preliminar, a investigação se preocupasse com duas questões determinantes para a prossecução do estudo:

- validar o método e a técnica relacionados com o doseamento da PPZ e os dados assim obtidos;
- clarificar a necessidade, ou não, de recurso a colheitas de urina de 24 horas para doseamento do ALA.

Dada a inexperiência de utilização do equipamento para doseamento da PPZ e respectiva técnica, foi previsto um primeiro tempo de treino e adaptação ao método e definido que a fase prática, propriamente dita, do estudo, apenas se iniciaria uma vez estabelecidas condições satisfatórias de domínio dos procedimentos.

No planeamento do estudo foi prevista a selecção de dois grupos de trabalhadores, um profissionalmente exposto a chumbo e outro não-exposto, cada um com uma dimensão de cerca de 100 indivíduos.

A todos os indivíduos se efectuará o doseamento dos parâmetros sanguíneos em investigação (Pb-S, PPZ e Hemograma). Por razões de operacionalidade e exequibilidade definiu-se que o doseamento do parâmetro urinário em causa (ALA) se efectuará apenas a cerca de 25% dos indivíduos.

Todos os elementos seriam do sexo masculino e os dois grupos deveriam ser semelhantes em relação à estrutura etária.

A selecção do grupo “exposto” foi efectuada em duas unidades fabris, uma de fabrico de acumuladores de chumbo-ácido (baterias de arranque) e outra de produção de pigmentos de chumbo, tendo por base o conhecimento da sua exposição fornecido pelos respectivos serviços de medicina do trabalho.

O grupo de indivíduos não-expostos, por razões de natureza prática, foi maioritariamente recrutado em trabalhadores das mesmas unidades empresariais, embora laborando em sectores e afectos a tarefas não-relacionadas com a exposição a chumbo.

3.

Questões Preliminares

A pesquisa relativamente às questões preliminares colocadas (validação da técnica de doseamento da PPZ e definição do tipo de colheita urinária para doseamento do ALA) determinou a concretização de duas investigações iniciais, apresentadas em edições próprias (PRISTA, PINTO e AGUIAR, 2002; PRISTA, UVA e AGUIAR, 2002), cujas conclusões sumariamente se apresentam.

3.1 A validade dos resultados da PPZ doseada em hematofluorímetro portátil

O estudo efectuado (PRISTA, PINTO e AGUIAR, 2002) incluiu o doseamento da protoporfirina-zinco (PPZ) em sangue venoso e em sangue capilar, através de hematofluorímetro portátil, bem como o da PPZ e o do hematócrito segundo técnicas analíticas laboratoriais.

Adicionalmente foram ainda doseadas a plumbémia, para avaliar o grau de exposição a chumbo, bem como a ferritina, para eventual exclusão de casos com défice de ferro, que poderiam conduzir a confundimentos nos resultados.

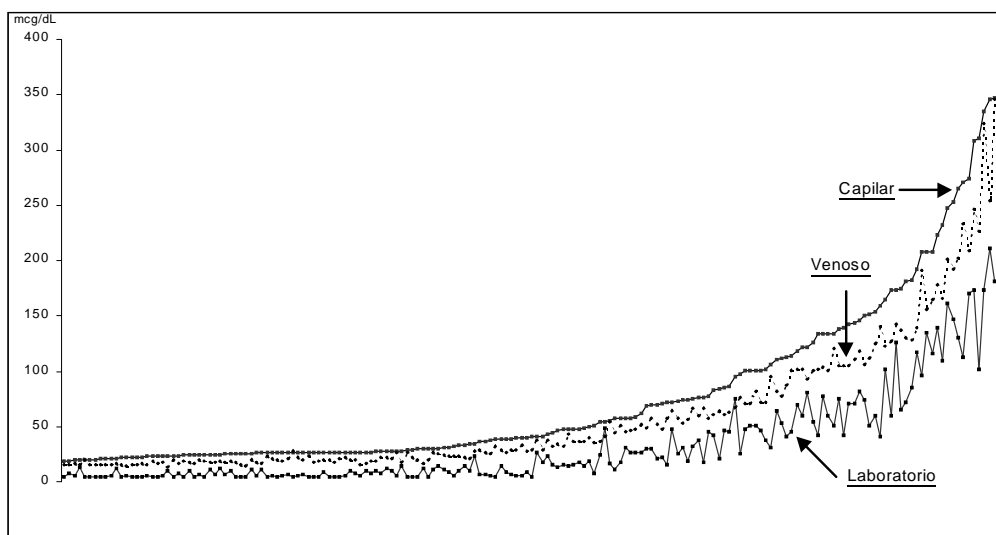
Os dados obtidos nos 178 trabalhadores estudados (dos quais 61% com plumbémias iguais ou superiores a 40 µg/dL) revelaram uma elevada associação entre os doseamentos da PPZ em sangue capilar e em sangue venoso ($r=0,974$ para $p<0,001$) e entre os valores de leitura directa e os correspondentes valores corrigidos pelo hematócrito ($r=0,989$ para $p<0,001$). Demonstraram, igualmente, uma elevada associação entre os valores da PPZ, por leitura directa e sem correcção pelo hematócrito, com os correspondentes resultados da PPZ doseada em laboratório ($r=0,893$ para $p<0,001$). (Quadro II.20; Figura II.7)

Quadro II.20: Associações registadas entre os valores de PPZ.

Associação →	PPZ (capilar / venoso)	PPZ (capilar) (leitura / correcção)	PPZ (capilar / laboratório)
Coef. Correlação	0,974	0,989	0,893
Prob. significância	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$

(Fonte: Prista, Pinto e Aguiar, 2002)

Figura II.7: Distribuição dos resultados dos doseamentos da PPZ em sangue capilar e em sangue venoso por hematofluorímetro e em laboratório.



Concluiu-se, assim, que o método de determinação da PPZ por leitura directa em hematofluorímetro portátil oferece resultados fiáveis, sendo válida a utilização dos valores obtidos em colheita de sangue capilar e sem necessidade de correcção pelo hematócrito real.

3.2 O tipo de colheita de urina para doseamento do ALA

O tipo de colheita urinária exigível para a determinação do ácido δ -aminolevulínico (ALA-U) foi estudado em 45 trabalhadores, dos quais 62% com plumbémias iguais ou superiores a 40 $\mu\text{g/dL}$ (PRISTA, UVA e AGUIAR, 2002).

Comparando os doseamentos do ALA em urinas colhidas durante 24 horas e em urinas de micção única (Quadro II.21; Figura II.8), verificaram-se diferenças que não obedeciam a nenhum padrão particular e que, testadas através de um teste de Wilcoxon para amostras emparelhadas, se revelaram como não-significativas em termos estatísticos ($p=0,67$).

Quadro II.21: Resultados dos doseamentos do ALA nos dois tipos de colheita urinária.

	ALA-U (24 horas)	ALA-U (micção única)
Média	2,97	2,73
Máximo	19,62	12,30
Mínimo	0,17	0,18
Mediana	2,05	1,95
Desvio-padrão	3,26	2,34

(unidades: mg/g de creatinina)

Comparando os resultados dos doseamentos na urina em cada tipo de colheita, concluiu-se que, do ponto de vista estatístico, não existem diferenças significativas nem entre os dois tipos de resultados nem das respectivas associações com a Pb-S. (Quadro II.22)

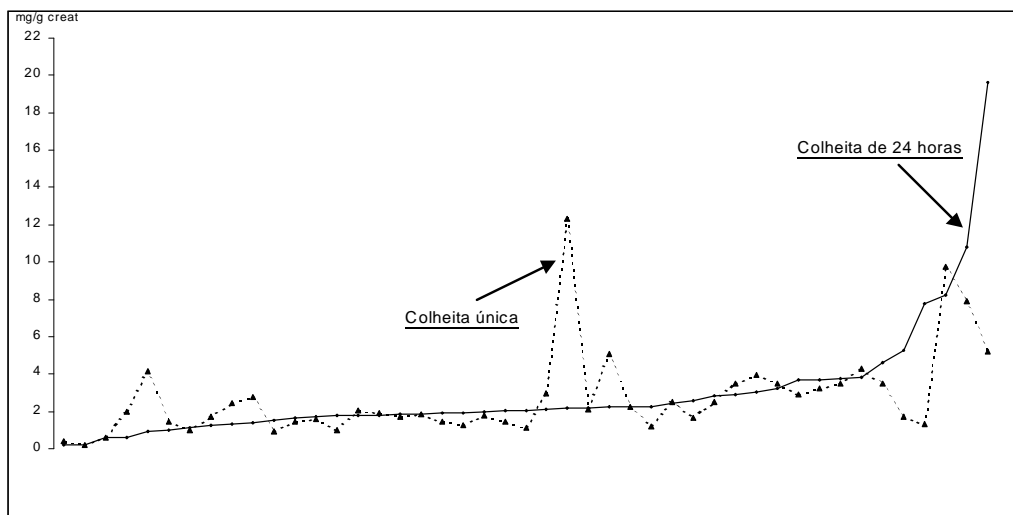
Quadro II.22: Correlação entre os resultados de ALA nos dois tipos de colheita urinária e com a Pb-S.

Associação	Coef. de correlação	Prob. de significância
ALA (24 h) / ALA (c. única)	0,59	p< 0,001
ALA (24 h) / Plumbémia	0,44	p< 0,001
ALA (c. única) / Plumbémia	0,49	p= 0,003

(Fonte: Prista, Uva e Aguiar, 2002)

Contudo, sob o ponto de vista individual os resultados evidenciam variações, algumas assinaláveis, que aconselham ao recurso a urinas de 24 horas, necessariamente mais representativas da produção total de ALA por virtude da acção inibitória do chumbo na cadeia enzimática de síntese do heme.

Figura II.8: Distribuição dos doseamentos do ALA em urina de 24 horas e urina de micção única.



4.

População Estudada

Verificou-se, nas primeiras fases do estudo, que a separação entre expostos e não-expostos, tal como inicialmente definida, não correspondia aos objectivos em investigação, uma vez que no grupo classificado como exposto se registavam resultados de plumbémia considerados baixos e no de não-expostos se constatavam valores elevados da variável.

Estando o objectivo do estudo centrado na pesquisa da relação entre a plumbémia e os indicadores de efeito seleccionados (PPZ, ALA-U e parâmetros hematológicos), optou-se por estabelecer o critério de classificação em função da dose interna (plumbémia), considerando-se como *cut-off* a taxa de 40 µg/dL por ser esse o referencial actualmente admitido como limiar admissível para a exposição humana em geral.

No que aos parâmetros sanguíneos respeita, dos 181 indivíduos seleccionados um foi excluído por falta de realização da totalidade dos testes protocolados ficando, assim, a amostra final em estudo constituída por 180 indivíduos, todos do sexo masculino.

A todos foram efectuados os doseamentos da plumbémia (Pb-S), da protoporfirina-zinco (PPZ) e dos parâmetros hematológicos definidos — contagem de eritrócitos (GV), hemoglobina (Hb), hematócrito (Ht) e hemoglobina globular média (HGM), bem como a taxa de Reticulócitos (Rt).

Para doseamento do ALA urinário (ALA-U), dadas as reconhecidas dificuldades em se obter a melhor colaboração nas colheitas de urina, a selecção dos casos foi efectuada pelos Médicos do Trabalho das empresas envolvidas, que utilizaram como critério o seu próprio conhecimento pessoal dos indivíduos.

Foram, assim, seleccionados 53 indivíduos, dos quais apenas 45 realizaram os dois tipos de colheita (de 24 horas e de micção única). Deste modo, apenas os resultados destes foram incluídos no estudo (25% do total em estudo), sendo 17 do grupo de não-expostos (24,3%) e 28 do grupo de indivíduos expostos (25,5%).

De acordo com o critério estipulado (divisão em expostos e não-expostos em função do valor da plumbémia), foram classificados como “*não-expostos*” 70 trabalhadores (38,9%) e os restantes 110 (61,1%) como “*expostos*”.

5.

Metodologia

Todos os indivíduos seleccionados receberam, previamente, carta explicativa sobre os objectivos do estudo. (Anexo 1)

A todos foi efectuada colheita de sangue e, aos seleccionados para doseamento urinário, fornecido o respectivo material de recolha e dadas as instruções de procedimento necessárias.

Todos os indivíduos receberam, no final, carta de agradecimento pela colaboração, bem como os resultados de todos os parâmetros investigados, resultados que, igualmente, foram fornecidos aos Médicos do Trabalho de cada uma das empresas envolvidas. (Anexo 2)

5.1 Colheitas das amostras de sangue e de urina

Em cada sessão foram colhidas amostras de sangue a cerca de 20 indivíduos.

Nos casos seleccionados para doseamentos do ALA urinário, os recipientes de colheita foram entregues no dia da respectiva colheita de sangue, solicitando-se a cada indivíduo que iniciasse a recolha no dia seguinte, rejeitando a primeira micção do dia e incluindo a primeira do dia imediatamente a seguir. Na altura da entrega do recipiente com a urina de 24 horas foi solicitado, ainda, que efectuassem uma nova micção para um outro recipiente.

As amostras de sangue, consoante os doseamentos a que se destinavam, foram colhidas por punção venosa ao nível da região do sangradouro do membro superior esquerdo e por punção capilar na extremidade do 4º dedo da mão direita.

O sangue colhido por punção venosa foi remetido a laboratório de análises clínicas com procedimentos sistematizados de controlo de qualidade.

A urina de 24 horas foi recolhida em recipientes de plástico com uma capacidade de cerca de 1,2 L, opacos e com tampa de rosca. A urina de micção única foi recolhida em pequeno recipiente de plástico igualmente com tampa de rosca. Os doseamentos foram efectuados no mesmo laboratório.

Todo o material utilizado era normalizado e fornecido pelo laboratório onde os doseamentos se efectuaram.

5.2 Doseamento da protoporfirina-zinco (PPZ) por hematofluorímetro portátil

Para doseamento da PPZ por hematofluorímetro portátil foi utilizado um equipamento da marca HELENA Laboratories (modelo ProtoFluor-Z[®]), propositadamente adquirido para este estudo.

Trata-se de um equipamento cuja unidade funcional contém uma lâmpada de halogéneo cuja luz é colectada e filtrada para produzir um feixe de comprimento de onda de 415 nm. A excitação da PPZ por este feixe origina uma onda com um comprimento de onda de 595 nm que, por sua vez, colectada num tubo fotomultiplicador, produz uma corrente de intensidade proporcional à relação PPZ/Heme. O equipamento determina os resultados em $\mu\text{mol PPZ/mol de heme}$ mas permite seleccionar a sua apresentação em unidades de $\mu\text{g PPZ/dL de sangue}$ (opção tomada neste estudo), conversão que faz automaticamente por meio de um processador incorporado.

O sangue colhido do indivíduo a analisar é colocado numa lamela de vidro numa pequena quantidade suficiente para formar uma gota com cerca de 1 cm de diâmetro. A lamela é, através de um porta-lamelas, introduzida num dispositivo próprio do equipamento, procedendo-se então à leitura em écran de visualização.

Dado que o equipamento permite a escolha entre dois modos de calibração relativamente ao hematócrito (35% e 42%), escolheu-se este último referencial, por ser o mais aproximado aos valores mais habituais, constatados aleatoriamente em resultados analíticos de trabalhadores considerados saudáveis.

No início de cada sessão de colheitas foi efectuada calibração do equipamento com dois padrões (de “*valor elevado*” e de “*valor baixo*”) fornecidos pelo fabricante. A mesma verificação foi efectuada sensivelmente a meio e no final de cada sessão de colheitas, para garantia de adequado funcionamento do equipamento.

Antes de cada colheita individual efectuou-se sempre leitura directa da lamela onde se iria depositar a amostra colhida, de modo a apreciar a sua influência na leitura. Para evitar distorções de resultados apenas foram utilizadas lamelas com leituras inferiores ou iguais a 3, sendo o respectivo valor subtraído à leitura registada para o sangue.

A colheita de sangue para o doseamento da PPZ, por este método, foi efectuada por punção capilar na extremidade do 4º dedo da mão direita. Cada determinação obedeceu ao seguinte procedimento:

- Desinfecção da extremidade do dedo com algodão com álcool;
- Punção com lâmina de punção;

- Colheita da amostra em tubo de hematócrito heparinizado, com uma capacidade de cerca de 75 mL;
- Introdução da amostra de sangue em tubo de ensaio;
- Adição à amostra de duas gotas de reagente próprio, fornecido pelo fabricante;
- Agitação da mistura, de modo suave, para homogeneização;
- Colocação da mistura em lamela de vidro;
- Colocação da lamela no porta-lamelas do equipamento;
- Leitura do resultado, evidenciado em écran de visualização do equipamento em cerca de dois segundos.

5.3 Doseamentos efectuados em laboratório

Os doseamentos laboratoriais foram efectuados em laboratório de análises clínicas, com sistema de controlo de qualidade e segundo técnicas e procedimentos normalizadas que, sumariamente, se identificam.

5.3.1 Plumbémia

A determinação do teor de chumbo no sangue total foi feita por espectrofotometria de absorção atómica usando o método de adição de padrão (solução de chumbo com concentração de 1g/L).

As amostras foram analisadas automaticamente utilizando um espectrofotómetro de absorção atómica com câmara de grafite, da marca Shimadzu, Modelo AA-6701.

Com excepção do pré-tratamento das amostras com ácido fosfórico todas as restantes operações foram executadas automaticamente pelo equipamento.

5.3.2 ALA-urinário

O doseamento do ALA foi efectuado por método cromatográfico-espectrofotométrico ($\lambda = 553 \text{ nm}$).

O método consiste em efectuar a passagem da urina por uma coluna permutadora aniónica, para retenção do porfobilinogénio, seguida de uma passagem por uma coluna permutadora catiónica para adsorção do ALA. Após eluição do ALA, este é medido por espectrofotometria (Espectrofotómetro Perkin-Elmer, Modelo Lambda 20) utilizando o reagente de Ehrlich.

5.3.3 Parâmetros hematológicos

A determinação, em amostra de sangue total, dos diferentes parâmetros que fazem parte do hemograma foi efectuada utilizando um analisador hematológico (Coulter GEN.S).

O equipamento em referência é utilizado em hematologia na contagem automática dos elementos celulares do sangue utilizando o método COULTER e proporciona todos os elementos constantes do hemograma.

O cálculo do hematócrito é efectuado pela fórmula $Ht (\%) = (N^{\circ} \text{ eritrócitos} \times \text{Volume Globular Médio}) / 10$.

Para o cálculo da hemoglobina o equipamento utiliza o método da cianometahemoglobina, com leitura a 525 nm.

O cálculo da Hemoglobina Globular Média é dado pela fórmula $HGM (pg) = (Hb / N^{\circ} \text{ de eritrócitos}) \times 10$.

A contagem de reticulocitos é feita automaticamente pelo equipamento após coloração com azul de metileno.

5.4 Critérios de exclusão

Com o objectivo de não-confundimento de dados relacionais, dada a variação da PPZ com o défice de ferro, estabeleceu-se como critério de exclusão a verificação simultânea de:

- Hemoglobina menor que 13 g/dL;
- Hematócrito inferior a 41 %;
- Ferritina inferior a 30 ng/mL.

Os valores tidos em conta são os estabelecidos como critério e limiar mínimo aceitável para a população em geral, adulta e do sexo masculino, em função das técnicas e equipamentos utilizados para estes doseamentos.

5.5 Tratamento estatístico dos dados

Os dados obtidos foram registados em folha de cálculo (programa Excel, versão 97) e posteriormente tratados através do programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences), versão 11.0.

Foi efectuada análise estatística descritiva para as variáveis consideradas e análise de normalidade das respectivas distribuições, recorrendo-se ao teste de Kolgomorov-Smirnov, com posterior confronto dos resultados através de histogramas.

Para avaliar o significado das diferenças de cada indicador de efeito, em cada um dos grupos (expostos e não-expostos), utilizou-se o teste *t de Student* no caso das variáveis de distribuição aproximadamente normal e o teste de Mann-Whitney para as variáveis de distribuição assimétrica.

Para investigar as associações entre as variáveis alvo do estudo foi efectuada análise de correlação de Pearson. Para esta apreciação considerou-se um nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$).

6.

Resultados

Todos os resultados individuais referentes ao presente estudo encontram-se inscritos em tabela apresentada em anexo. (Anexo 3)

6.1 Características etárias da população estudada

Os 180 indivíduos estudados, todos do sexo masculino, apresentavam uma idade média de 45,2 anos, variando entre um máximo de 64 anos e um mínimo de 21 anos e sendo a mediana de 46,5 anos. (Quadro II.23)

Quadro II.23: Características etárias da população estudada.

Característica	Não-Expostos	Expostos	Total
Média	44,49	45,75	45,2
Máximo	60	64	64
Mínimo	23	21	21
Mediana	45,50	47,00	46,5
Desvio-Padrão	8,91	9,38	9,20

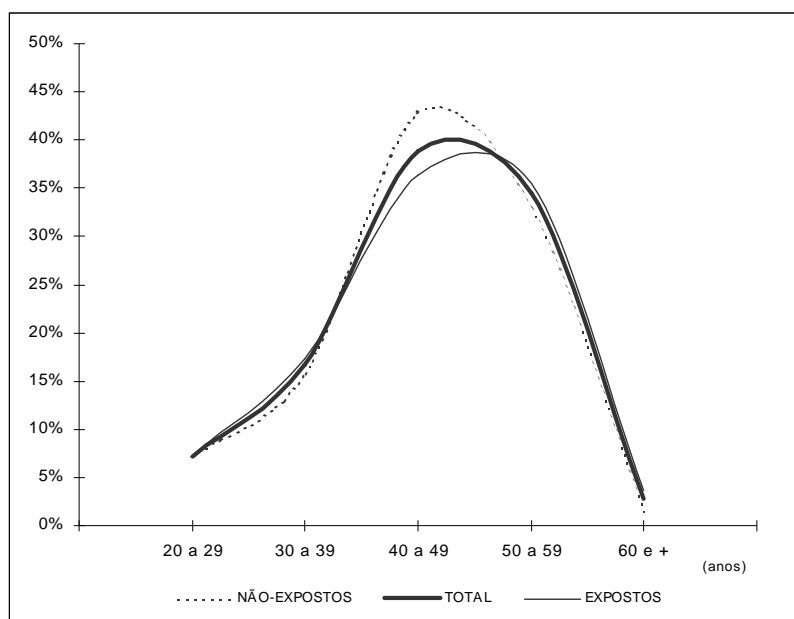
(unidade: anos)

Embora não havendo diferenças assinaláveis na distribuição dos dois grupos por classes etárias, constata-se que o grupo de indivíduos não-expostos era ligeiramente menos idoso, verificando-se que 65,7% tinham menos de 50 anos contra os 61% registados no grupo exposto. (Quadro II.24; Figura II.9)

A distribuição da população estudada, pelo critério etário, é aproximadamente normal ($p=0,10$) e os dois grupos, após realização de um teste *t de Student* para comparação de médias ($p=0,38$), podem considerar-se, em termos de idade, sem diferenças estatisticamente significativas, cumprindo, assim, o pressuposto de homogeneidade etária definido para o estudo.

Quadro II.24: Distribuição da população estudada segundo grupos etários.

Grupo Etário (em anos)	Não-Expostos		Expostos		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
20 a 29	5	7.1	8	7.3	13	7.2
30 a 39	11	15.7	19	17.3	30	16.7
40 a 49	30	42.9	40	36.4	70	38.9
50 a 59	23	32.9	39	35.5	62	34.4
60 e mais	1	1.4	4	3.6	5	2.8
Total	70		110		180	

Figura II.9: Distribuição etária da população estudada.

6.2 Valores analíticos

A aplicação do teste de Kolmogorov-Smirnov aos resultados de cada variável em estudo, no total da população estudada, revela uma distribuição aproximadamente normal dos valores da plumbémia (Pb-S), dos eritrócitos (GV), da hemoglobina (Hb), do hematócrito (Ht) e da hemoglobina globular média (HGM), sendo assimétricas as

referentes à protoporfirina-zinco (PPZ), ao ácido δ -aminolevulínico urinário (ALA-U) e à taxa de reticulocitos (Rt). (Quadro II.25)

Quadro II.25: Resultados da aplicação do teste de Kolgomorov-Smirnov.

Variável	Resultado do teste	Distribuição assumida
Pb-S	$p = 0,912$	Normal
PPZ	$p < 0,001$	Assimétrica
ALA-U	$p = 0,002$	Assimétrica
GV	$p = 0,53$	Normal
Hb	$p = 0,81$	Normal
Ht	$p = 0,94$	Normal
HGM	$p = 0,48$	Normal
Rt	$p = 0,02$	Assimétrica

Estando em causa o tipo de associação entre os valores da plumbémia (variável independente) e os de cada uma das restantes variáveis em estudo (variáveis dependentes), procedeu-se ao cálculo do coeficiente de correlação de Pearson. (Quadro II.26)

Constata-se, desde logo, que a associação da plumbémia com a PPZ, o ALA-U e os reticulocitos é de natureza positiva, sendo negativa com as restantes variáveis.

Tais associações são estatisticamente significativas ($p < 0,05$) no caso da protoporfirina-zinco, do ácido δ -aminolevulínico, da hemoglobina e do hematócrito, não sendo significativas, em termos estatístico, no que respeita às restantes variáveis (eritrócitos, hemoglobina globular média e reticulocitos).

Verifica-se, ainda, que as associações entre a Pb-S e a PPZ e entre a Pb-S e o ALA-U são, destacadamente, de maior magnitude que as restantes.

Quadro II.26: Correlação entre a Pb-S e as variáveis dependentes em estudo.

Variável	Coef. Pearson	Probabilidade de erro
PPZ	0,72	p< 0,001
ALA-U	0,48	p< 0,001
GV	- 0,09	p= 0,23
Hb	- 0,22	p= 0,003
Ht	- 0,18	p= 0,02
HGM	- 0,13	p= 0,08
Rt	0,12	p= 0,12

Comparando os níveis das variáveis dependentes registados nos indivíduos não-expostos e nos indivíduos expostos, verifica-se uma tendência de crescimento da PPZ, do ALA-U e dos reticulocitos do primeiro para o segundo grupo enquanto, pelo contrário, eritrócitos, hemoglobina, hematócrito e hemoglobina globular média apresentam uma tendência de decréscimo. A aplicação do teste *t de student* (variáveis de distribuição aproximadamente normal) e do de Man-Whitney (variáveis de distribuição assimétrica) revela que tais diferenças são estatisticamente significativas ($p < 0,05$) nos casos da PPZ, do ALA-U, de GV, da Hb e do Ht, não tendo significado, em termos estatísticos, no que respeita a HGM e a Rt. (Quadro II.27)

Quadro II.27: Diferenças entre os níveis das variáveis dependentes nos grupos considerados.

Variável	Média		Mediana		Prob. de significância
	N / Expostos	Expostos	N / Expostos	Expostos	
PPZ	29,21	106,03	26,00	76,50	p< 0,001 ^(b)
ALA-U	1,86	3,63	1,71	2,25	p= 0,01 ^(b)
GV	4.925,86	4.811,00	4.945,00	4.765,00	p= 0,04 ^(a)
Hb	15,10	14,70	15,10	14,60	p= 0,007 ^(a)
Ht	44,72	43,39	44,65	43,00	p= 0,002 ^(a)
HGM	30,73	30,63	30,80	30,70	p= 0,71 ^(a)
Rt	1,26	1,38	1,20	1,25	p= 0,27 ^(b)

(^(a) teste *t de Student* ; (^(b) teste de Mann-Whitney)

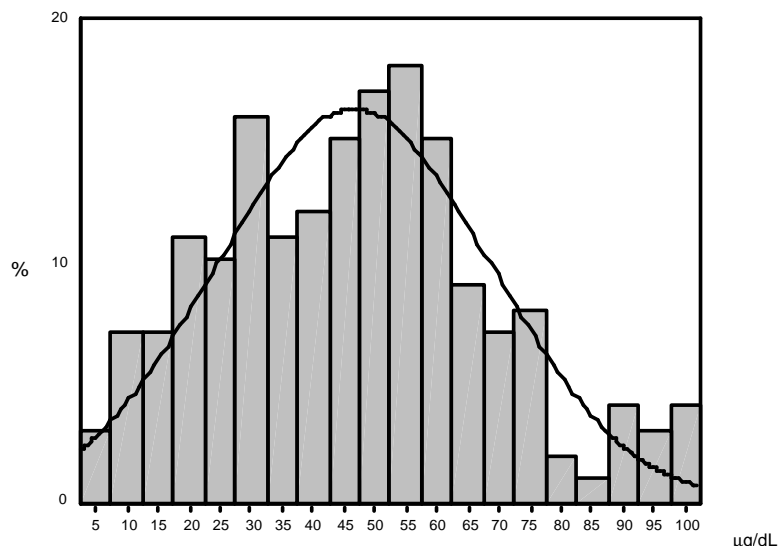
Destaca-se, assim, que no grupo de expostos se verifica um aumento significativo dos níveis de PPZ e ALA-U associados ao aumento da plumbémia, bem como um decréscimo, também estatisticamente significativo, dos eritrócitos, da hemoglobina e do hematócrito, embora só estes dois últimos correlacionados com a variação da Pb-S e numa magnitude muito menor do que a registada com a PPZ e o ALA-U..

6.2.1 Plumbémia (Pb-S)

De acordo com o critério definido, os resultados da plumbémia respondem pela divisão da população estudada em dois grupos: 70 indivíduos não-expostos (Pb-S inferior a 40 $\mu\text{g/dL}$) e 110 indivíduos expostos (Pb-S de 40 $\mu\text{g/dL}$ ou superior).

A distribuição dos resultados da Pb-S obtidos revela-se aproximadamente normal ($p=0,912$). (Figura II.10)

Figura II.10: Distribuição dos resultados da plumbémia.



(Distribuição aproximadamente normal: teste de Kolgomorov-Smirnov)

Considerando as plumbémias registadas em intervalos de classes de 10 $\mu\text{g/dL}$ verifica-se que a classe modal corresponde à classe de 50 a 59,9 $\mu\text{g/dL}$, sendo ainda assinalável que 15% dos expostos apresentam valores excedentes do limite máximo admissível (LMA) para a exposição profissional (70 $\mu\text{g/dL}$). (Quadro II.28; Figuras II.11 e II.12)

Quadro II.28: Distribuição dos resultados da plumbémia por classes.

Classe de Pb-S (µg/dL)	Não-Expostos		Expostos		Total %
	Nº	% no grupo	Nº	% no grupo	
Até 9,9	6	8,6			3,3
10,0 a 19,9	16	22,9			8,9
20,0 a 29,9	24	34,3			13,3
30,0 a 39,9	24	34,3			13,3
40,0 a 49,9			33	30,0	18,3
50,0 a 59,9			35	31,8	19,4
60,0 a 69,9			15	13,6	8,3
70,0 a 79,9			14	12,7	7,8
80,0 a 89,9			4	3,6	2,2
90,0 a 99,9			7	6,4	3,9
100,0 e mais			2	1,8	1,1

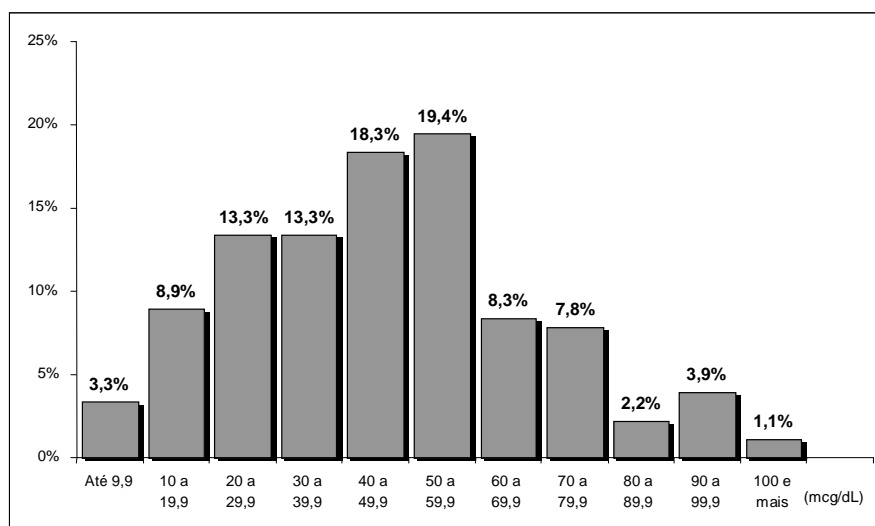
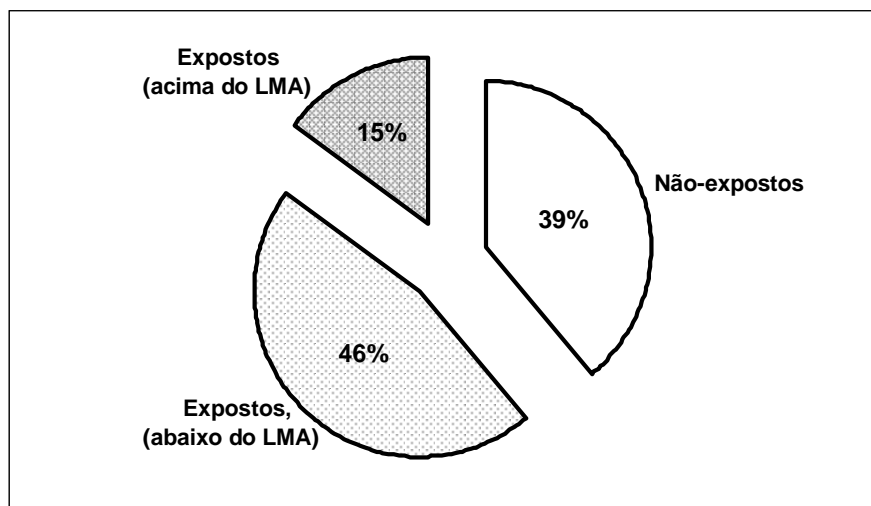
Figura II.11: Distribuição dos resultados da plumbémia por classes.

Figura II.12: Repartição da população estudada segundo o grau da dose interna.

(LMA) – Limite Máximo Admissível (Pb-S de 70 µg/dL)

O grupo não-exposto apresenta uma Pb-S média de 24,71 µg/dL, variando entre 5,3 e 39,8 µg/dL. No grupo exposto a média registada é de 60,53 µg/dL com um intervalo de variação entre 40 e 101,4 µg/dL. (Quadro II.29)

Quadro II.29: Características dos valores da plumbémia.

Pb-S	Não-Expostos	Expostos	Total
Média	24,71	60,53	46,60
Mínimo	5,3	40,0	5,3
Máximo	39,8	101,4	101,4
Mediana	26,40	57,20	46,40
Desvio-Padrão	9,45	15,50	22,07

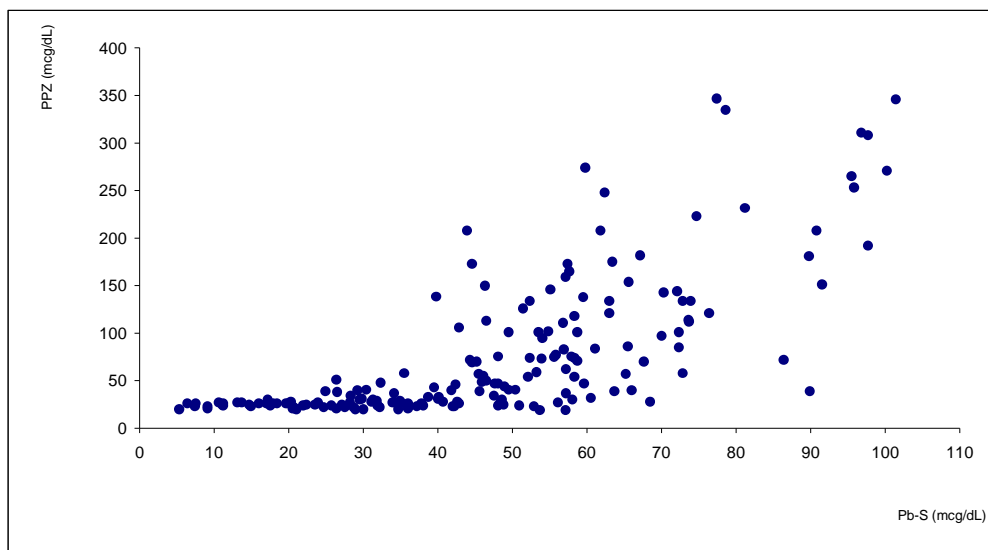
(unidades: µg/dL)

6.2.2 Protoporfirina-Zinco (PPZ)

A distribuição dos valores da protoporfirina-zinco (PPZ) é do tipo assimétrico ($p < 0,001$) e revela uma tendência crescente com a elevação da plumbémia, particularmente notória a partir de taxas de Pb-S da ordem dos 40 µg/dL. Regista-se ainda, um

crescimento da dispersão dos valores da PPZ associado ao incremento da plumbémia. (Figura II.13)

Figura II.13: Distribuição dos resultados da protoporfirina-zinco.



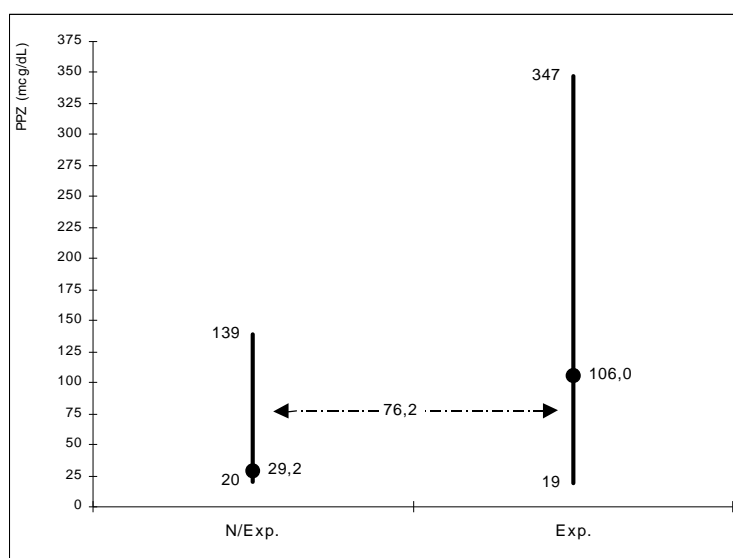
Os valores verificados para a protoporfirina-zinco (PPZ) no grupo exposto são significativamente mais elevados ($p < 0,001$) que nos não-expostos (média de 106,03 contra 29,21 $\mu\text{g/dL}$ e mediana de 76,50 contra 26,00 $\mu\text{g/dL}$, respectivamente).

Também, pelas características do parâmetro, não surpreende que a amplitude de variação dos resultados seja claramente maior no grupo de expostos que nos não-expostos (entre 19 e 347 $\mu\text{g/dL}$ nos primeiros com um desvio-padrão de 80,73, e entre 20 e 139 $\mu\text{g/dL}$ com um desvio-padrão de 15,21 nos segundos). (Quadro II.30 e Figura II.14)

Quadro II.30: Características dos valores da protoporfirina-zinco.

PPZ	Não-Expostos	Expostos	Total
Média	29,21	106,03	76,16
Mínimo	20	19	19
Máximo	139	347	347
Mediana	26,00	76,50	40,50
Desvio-Padrão	15,21	80,73	73,94

(unidades: µg/dL)

Figura II.14: Intervalo de valores e média da PPZ nos dois grupos.

(• média em cada grupo; ↔ média no total de indivíduos)

Verifica-se uma forte associação positiva entre os valores da PPZ e os da plumbémia, que se aprecia pelo coeficiente de correlação de Pearson ($r = 0,72$ para $p < 0,001$).

E, considerados os dois grupos separadamente, constata-se ainda que esta associação é mais elevada no grupo exposto, o que se demonstra tendo em conta os respectivos coeficientes de correlação. (Quadro II.31)

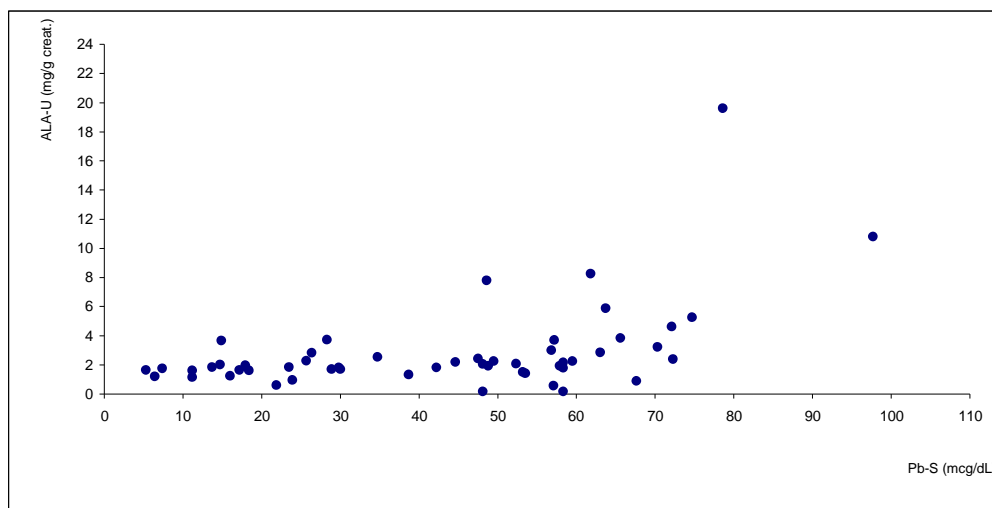
Quadro II.31: Correlação entre a Pb-S e a PPZ.

	Não-Expostos	Expostos	Pop. Total
Coef. Correlação	0,32	0,66	0,72
Prob. significância	p= 0,008	p< 0,001	p< 0,001

Assim, os resultados sugerem que o grupo de expostos tem níveis superiores de PPZ, verificando-se que a magnitude da associação com a Pb-S nos expostos é, tendencialmente, maior que nos não-expostos.

6.2.3 ALA-urinário (ALA-U)

Os resultados dos doseamentos do ALA-urinário revelam uma tendência crescente com a elevação da plumbémia (Figura II.15), sendo a sua distribuição de natureza assimétrica (p= 0,002).

Figura II.15: Distribuição dos resultados do ácido δ -aminolevulínico urinário.

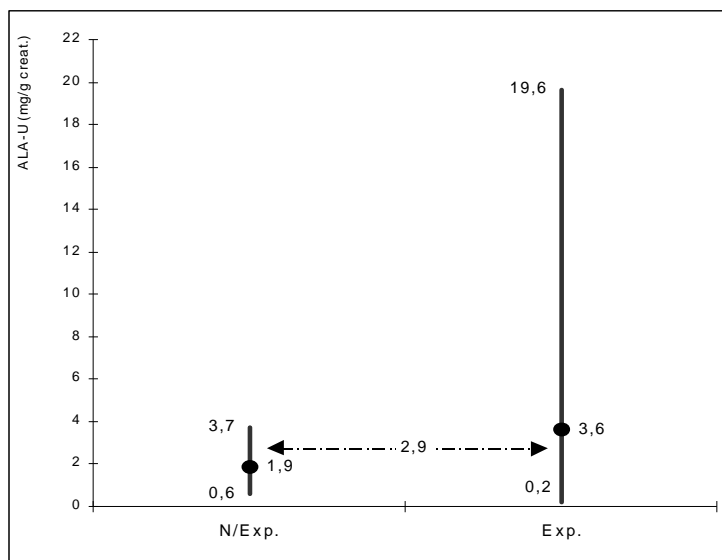
No grupo exposto a média (3,63 mg/g creatinina) e a mediana (2,25 mg/g creatinina) dos valores de ALA-U são maiores que as verificadas nos não-expostos (1,86 e 1,71 mg/g creatinina, respectivamente). A variação dos resultados no grupo não-exposto situa-se entre 0,6 e 3,73 mg/g creatinina, enquanto no grupo de expostos é de muito maior amplitude, situando-se entre 0,17 e 19,62 mg/g creatinina. (Quadro II.32; Figura II.16)

Quadro II.32: Características dos valores do ác. δ -aminolevulínico urinário.

ALA-U	Não-Expostos	Expostos	Total
Média	1,86	3,63	2,86
Mínimo	0,60	0,17	0,17
Máximo	3,73	19,62	19,62
Mediana	1,71	2,25	1,95
Desvio-Padrão	0,76	3,87	3,06

(unidades: mg/g de creatinina)

Figura II.16: Intervalo de valores e média do ALA-U nos dois grupos.



(• média em cada grupo; ↔ média no total de indivíduos)

Entre a Pb-S e o ALA-U verifica-se uma associação positiva estatisticamente significativa, revelada pelo coeficiente de correlação de Pearson ($r= 0,48$ para $p< 0,001$).

Comparando, por seu turno, os resultados em cada um dos grupos de indivíduos, aprecia-se que o nível de valores é significativamente diferente ($p= 0,01$) verificando-se, além disso, que o coeficiente de correlação entre o ALA-U e a Pb-S apenas é significativo no grupo de expostos. (Quadro II.33)

Quadro II.33: Correlação entre a Pb-S e o ALA-U.

	Não-Expostos	Expostos	Pop. Total
Coef. Correlação	0,20	0,56	0,48
Prob. significância	$p= 0,37$	$p= 0,01$	$p< 0,001$

Os expostos têm, assim, valores de ALA-U claramente mais elevados e, além disso, associados com os da Pb-S .

6.2.4 Parâmetros hematológicos (GV; Hb; Ht; HGM; Rt)

A contagem de eritrócitos (GV), a taxa de hemoglobina (Hb), o hematócrito (Ht) e a concentração globular média (HGM), apresentam um mesmo padrão de ligeiro decréscimo no grupo de expostos em relação aos não-expostos, em todos eles se verificando uma distribuição de resultados aproximadamente normal ($p= 0,53$ para GV, $p= 0,81$ para Hb, $p= 0,94$ para Ht e $p= 0,48$ para HGM).

Verifica-se, de facto, em todas estas variáveis, uma ligeira tendência de redução à medida que a plumbémia cresce. (Figuras II.17, II.18, II.19 e II.20)

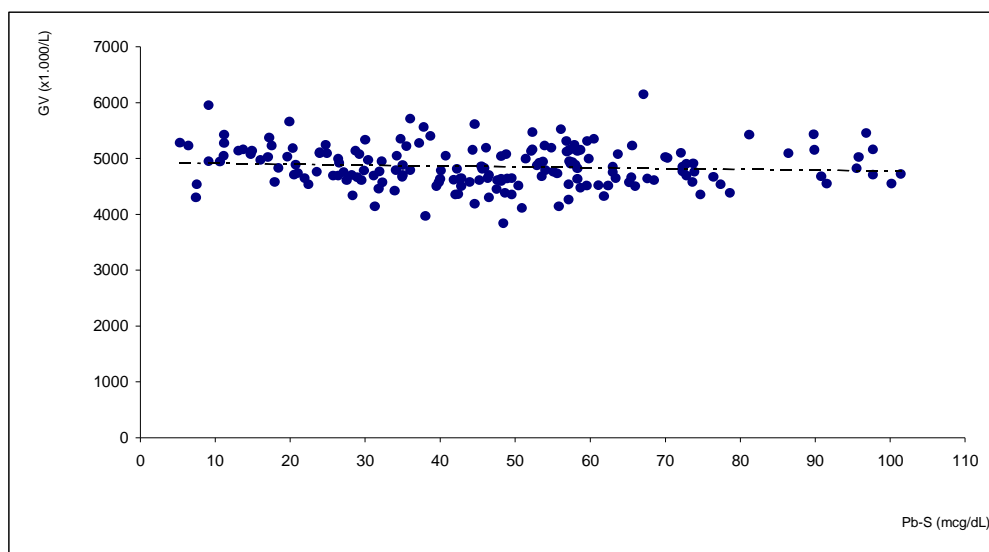
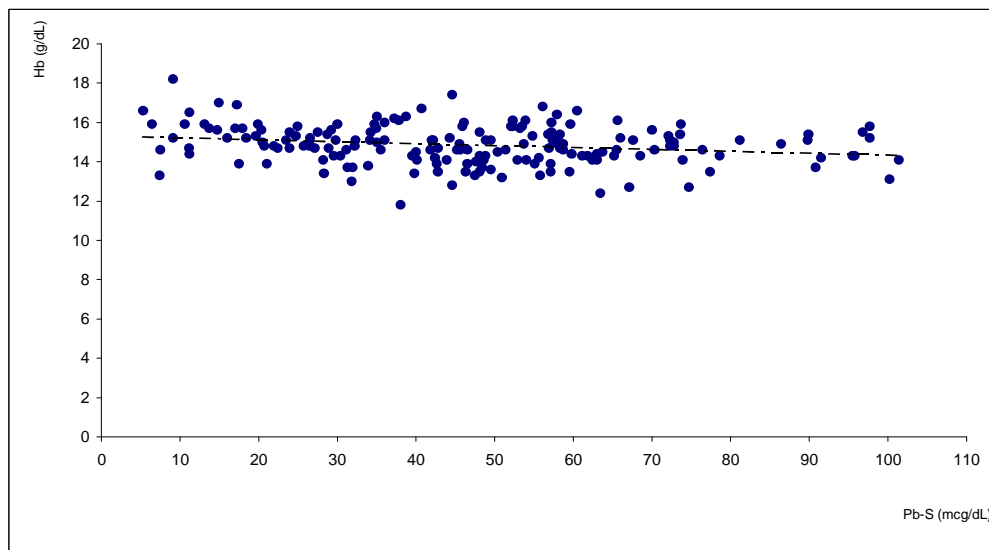
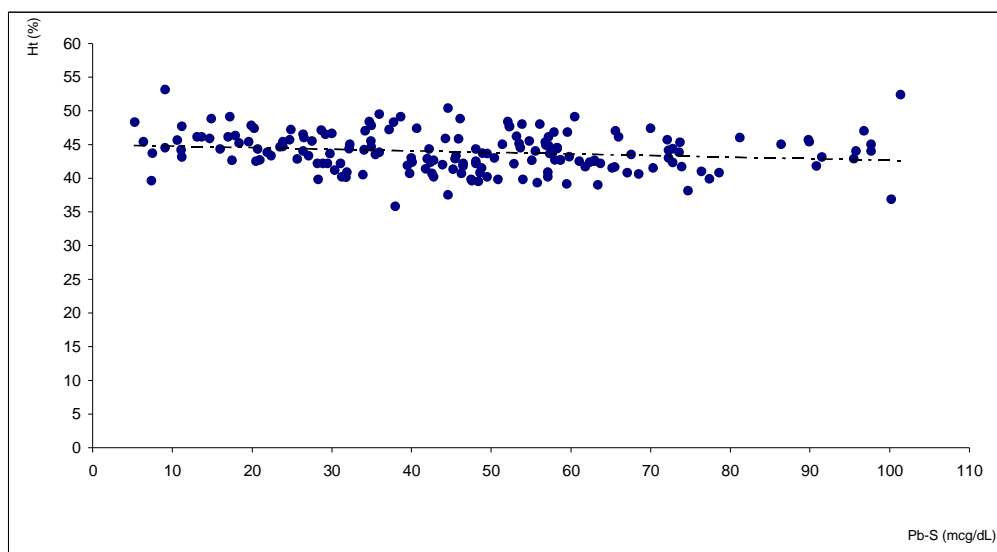
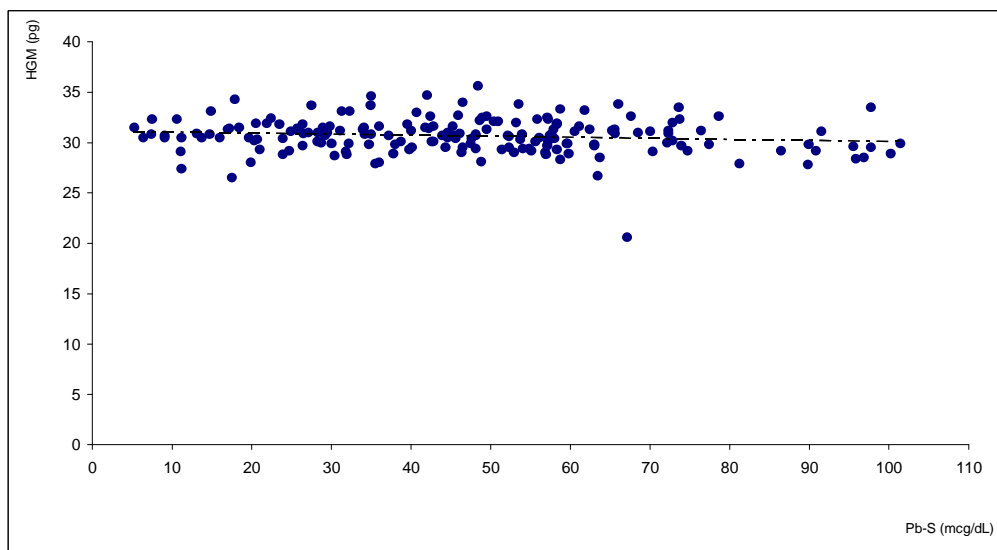
Figura II.17: Distribuição dos resultados da contagem de eritrócitos.**Figura II.18:** Distribuição dos resultados da hemoglobina.

Figura II.19: Distribuição dos resultados do hematócrito.**Figura II.20:** Distribuição dos resultados da hemoglobina globular média.

No grupo exposto e em relação aos não-expostos, o valor médio de GV é 2,3% inferior, o da Hb 2,6%, o do Ht 3,0% e o da HGM 0,3%, observando-se o mesmo tipo de comportamento com as medianas. E, com exceção do caso da HGM, as amplitudes de variação dos resultados, comparando expostos com não-expostos, apresentam um padrão semelhante. (Quadros II.34, II.35, II.36 e II.37; Figuras II.21, II.22, II.23 e II.24)

Quadro II.34: Características dos valores da contagem de eritrócitos.

GV	Não-Expostos	Expostos	Total
Média	4.925,86	4.811,00	4.855,67
Mínimo	3.970	3.840	3.840
Máximo	5.950	6.150	6.150
Mediana	4.945,00	4.765,00	4.815,00
Desvio-Padrão	367,54	358,88	365,59

(unidades: $\times 10^3/L$)

Quadro II.35: Características dos valores da hemoglobina.

Hb	Não-Expostos	Expostos	Total
Média	15,10	14,70	14,86
Mínimo	11,8	12,4	11,8
Máximo	18,2	17,4	18,2
Mediana	15,10	14,60	14,85
Desvio-Padrão	1,02	0,94	0,99

(unidades: g/dL)

Quadro II.36: Características dos valores do hematócrito.

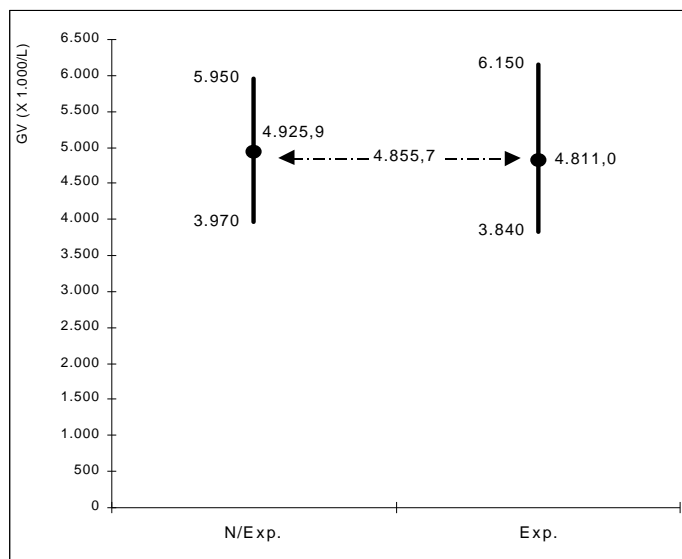
Ht	Não-Expostos	Expostos	Total
Média	44,72	43,39	43,91
Mínimo	35,8	36,9	35,8
Máximo	53,1	52,4	53,1
Mediana	44,65	43,00	43,80
Desvio-Padrão	2,87	2,79	2,89

(unidades: %)

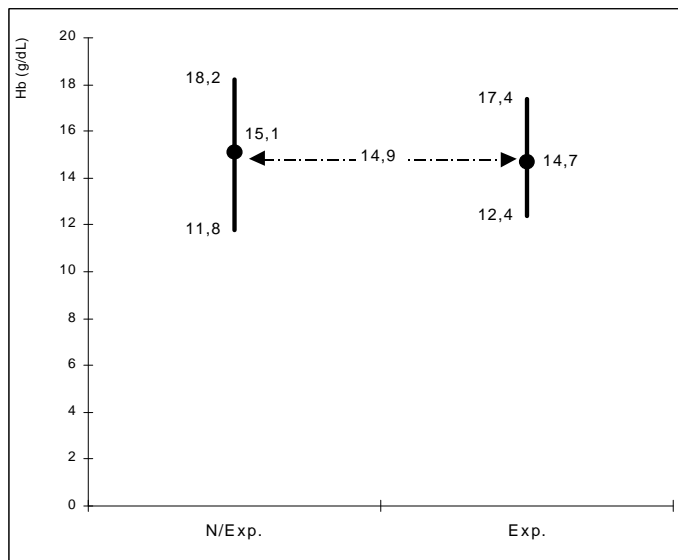
Quadro II.37: Características dos valores da hemoglobina globular média.

HGM	Não-Expostos	Expostos	Total
Média	30,73	30,63	30,67
Mínimo	26,5	20,6	20,6
Máximo	34,6	35,6	35,6
Mediana	30,80	30,70	30,70
Desvio-Padrão	1,56	1,86	1,74

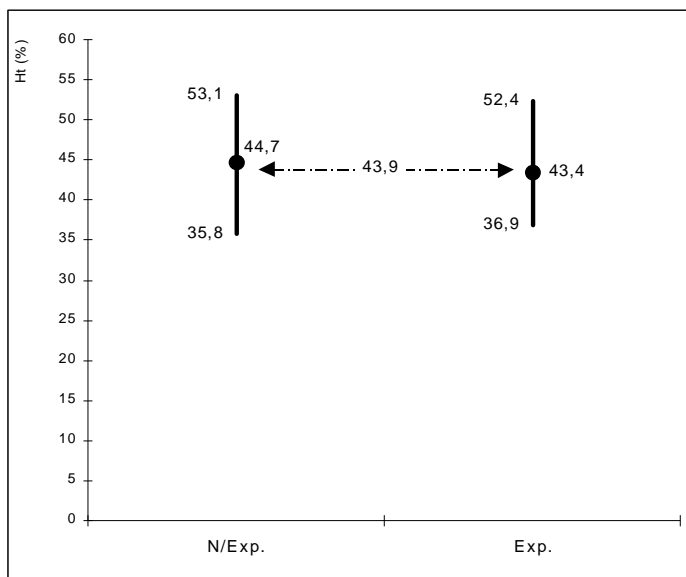
(unidades: pg)

Figura II.21: Intervalo de valores e média de GV nos dois grupos.

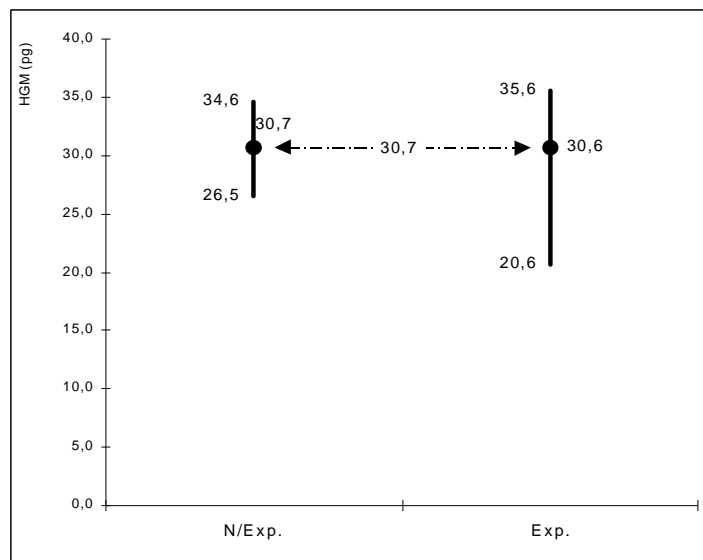
(• média em cada grupo; ↔ média no total de indivíduos)

Figura II.22: Intervalo de valores e média de Hb nos dois grupos.

(• média em cada grupo; ↔ média no total de indivíduos)

Figura II.23: Intervalo de valores e média de Ht nos dois grupos.

(• média em cada grupo; ↔ média no total de indivíduos)

Figura II.24: Intervalo de valores e média de HGM nos dois grupos.

(• média em cada grupo; ↔ média no total de indivíduos)

Do ponto de vista estatístico, a diferença entre os níveis destas variáveis nos dois grupos é significativa no que respeita a GV, Hb e Ht, não tendo significado estatístico a diferença registada nos resultados da HGM.

Nota-se, contudo, que qualquer das diferenças é de pequena magnitude.

A correlação entre a Pb-S e as diversas variáveis, no total da população estudada, é negativa e de fraca intensidade, sendo estatisticamente significativa apenas no caso da Hb e do Ht.

Contudo, este padrão não se evidencia quando apreciados os dois grupos separadamente. (Quadro II.38)

Quadro II.38: Correlação entre a Pb-S e os GV, a Hb, o Ht e a HGM.

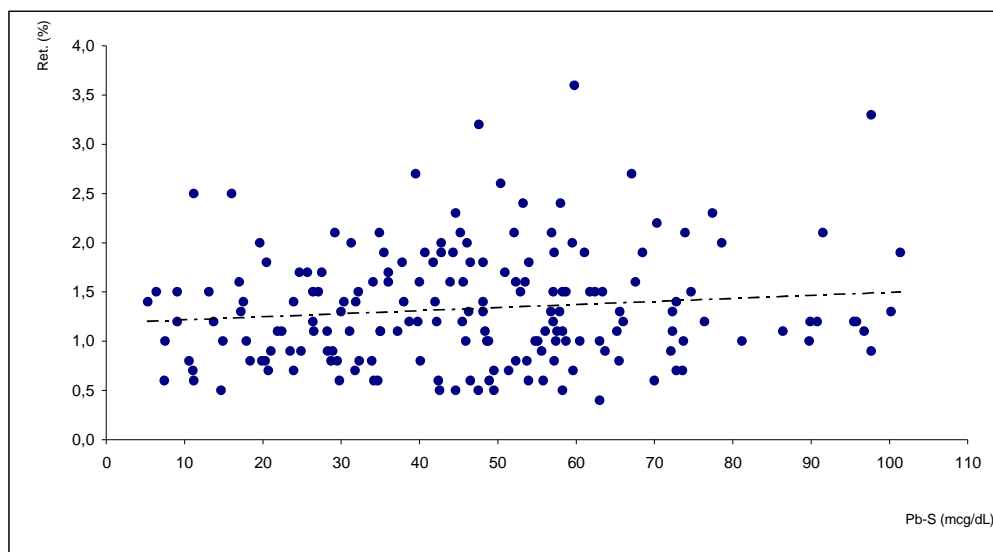
		Não-Expostos	Expostos	Pop. Total
GV	Coef. Correlação	- 0,24 (p= 0,05)	0,17 (p= 0,08)	- 0,09 (p= 0,23)
Hb	Coef. Correlação	- 0,29 (p= 0,02)	- 0,03 (p= 0,77)	- 0,22 (p= 0,003)
Ht	Coef. Correlação	- 0,22 (p= 0,07)	0,10 (p= 0,32)	- 0,18 (p= 0,02)
HGM	Coef. Correlação	- 0,03 (p= 0,82)	- 0,23 (p= 0,01)	- 0,13 p (0,08)

A associação com a Pb-S só é estatisticamente significativa para GV e Hb nos não-expostos e para HGM nos expostos e, de qualquer modo, a magnitude não é acentuada (coeficientes de correlação muito inferiores a 0.50).

Assim, apesar de haver algumas diferenças estatísticas para as distribuições destas variáveis, os resultados sugerem muitas semelhanças entre os dois grupos.

Quanto aos resultados da taxa de reticulocitos (Rt), verifica-se uma tendência crescente em relação ao valor da plumbémia. (Figura II.25)

A distribuição dos resultados é do tipo assimétrico ($p= 0,02$), apresentando a média e a mediana um valor mais elevado no grupo de expostos (1,38% e 1,25%, respectivamente, contra 1,26% e 1,20% nos não-expostos).

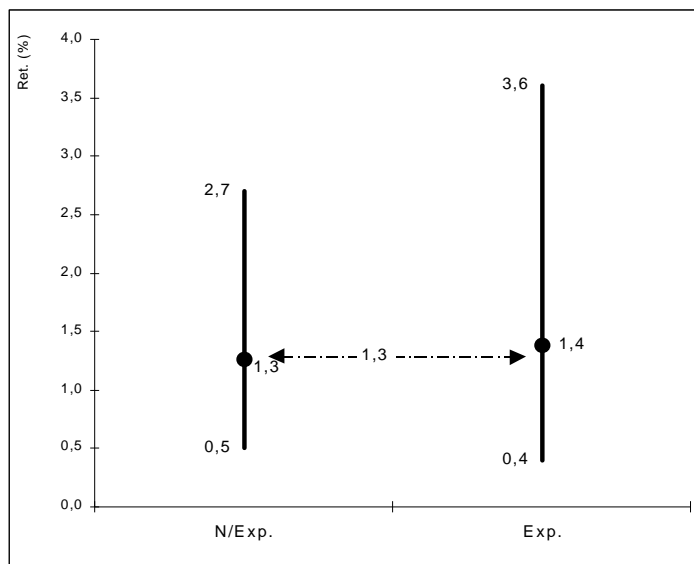
Figura II.25: Distribuição dos resultados da taxa de reticulocitos.

Os valores mínimos, em ambos os grupos, são semelhantes, mas no grupo de expostos atingem-se resultados mais elevados (máximo de 3,6% contra 2,7%). (Quadro II.39, Figura II.26)

Quadro II.39: Características dos valores da taxa de reticulocitos.

Rt	Não-Expostos	Expostos	Total
Média	1,26	1,38	1,33
Mínimo	0,5	0,4	0,4
Máximo	2,7	3,6	3,6
Mediana	1,20	1,25	1,20
Desvio-Padrão	0,50	0,63	0,58

(unidades: %)

Figura II.26: Intervalo de valores e média de Rt nos dois grupos.

(• média em cada grupo; ↔ média no total de indivíduos)

Os níveis de resultados da taxa de reticulócitos, contudo, comparando os dois grupos, não apresentam diferenças com significado estatístico. E o grau de associação com a Pb-S não é significativo nem na amostra estudada (coeficiente de correlação de Pearson de 0,12 para $p=0,12$), nem em cada um dos grupos considerados (Quadro II.40)

Quadro II.40: Correlação entre a Pb-S e a Rt.

	Não-Expostos	Expostos	Pop. Total
Coef. Correlação	0,13	0,04	0,12
Prob. significância	$p=0,28$	$p=0,70$	$p=0,12$

Apesar de os expostos apresentarem valores ligeiramente mais elevados de reticulócitos, assim, não se regista uma associação com os valores da plumbémia.

6.2.5 Características da variação da PPZ e do ALA-U com a plumbémia

A sensibilidade, especificidade e valores predictivos da PPZ relativamente à plumbémia, tendo em conta um limite máximo da Pb-S de 70 µg/dL e vários valores de corte (“*cut-off*”) para a PPZ, foram testados. (Quadro II.41)

Quadro II.41: Sensibilidade, especificidade e valores predictivos da PPZ a diferentes *cut-off*.

Característica	Valor de <i>cut-off</i> da PPZ (µg/dL)					
	25	50	75	100	150	250
Sensibilidade	100%	96%	89%	81%	52%	19%
Especificidade	20%	65%	77%	82%	92%	99%
Val. Predictivo Positivo	18%	33%	41%	45%	54%	89%
Val. Predictivo Negativo	100%	99%	98%	96%	92%	80%

Os resultados do estudo indicam uma sensibilidade (probabilidade de que para taxas de Pb-S ≥ 70 µg/dL os resultados da PPZ sejam iguais ou superiores ao valor considerado) que é total para valores de PPZ de 25 µg/dL e vai progressivamente decrescendo, sendo inferior a 81% a partir de PPZ de 100 µg/dL.

A especificidade (probabilidade de que para taxas de Pb-S < 70 µg/dL os resultados da PPZ sejam inferiores ao valor considerado), por seu lado, cresce com o limiar de PPZ tido em conta, sendo de cerca de 80% para uma PPZ de 100 µg/dL e quase total quando esta se situa em 250 µg/dL.

Quanto aos valores predictivos positivo e negativo (probabilidade de que um resultado da PPZ acima de uma determinada taxa esteja relacionado com uma Pb-S ≥ 70 µg/dL, ou que um inferior a essa taxa reporte a uma Pb-S < 70 µg/dL, respectivamente), os resultados denotam uma fraca capacidade do primeiro e bons índices do segundo, neste caso em particular para valores de PPZ abaixo dos 150 µg/dL.

As mesmas características foram apreciadas relativamente ao ALA-U. (Quadro II.42)

Quadro II.42: Sensibilidade, especificidade e valores predictivos do ALA-U a diferentes *cut-off*.

Característica	Valor de <i>cut-off</i> do ALA-U (mg/g creat.)			
	2,5	5	10	15
Sensibilidade	83%	50%	33%	17%
Especificidade	74%	95%	100%	100%
Val. Predictivo Positivo	33%	60%	100%	100%
Val. Predictivo Negativo	97%	93%	91%	89%

Os resultados obtidos para a sensibilidade são baixos mas a especificidade a partir de taxas de ALA-U de 10 mg/g de creatinina é total.

Para a mesma taxa, o valor predictivo positivo do ALA-U é de 100%, sendo o valor predictivo negativo praticamente sempre superior de 90% aos vários níveis de corte considerados.

7.

Discussão

No essencial, a investigação desenvolvida visou esclarecer se o doseamento da PPZ por hematofluorímetro portátil em sangue de colheita capilar (processo à data não utilizado em Portugal), proporciona informação consentânea com uma adequada vigilância da saúde de trabalhadores expostos a chumbo.

Para tal, importava avaliar a relação *dose/exposição-resposta* entre a exposição a chumbo, aferida pela plumbémia (Pb-S) – indicador de dose interna – e a protoporfirina-zinco (PPZ) – indicador de efeito. Acessoriamente, pretendeu-se comparar o tipo de associação verificado entre a plumbémia e a PPZ, com as associações registadas entre a Pb-S e o ácido δ -aminolevulínico (ALA-U) e entre a Pb-S e os parâmetros de caracterização hematológica (contagem de eritrócitos, taxa de hemoglobina, hematócrito, hemoglobina globular média e taxa de reticulocitos).

A investigação foi delineada no sentido de permitir o estudo da variação e inter-relação das variáveis em causa, mas procurando igualmente resposta a um conjunto de outras questões, objectivas e circunscritas, entendidas como relevantes para um contributo ao quadro metodológico da vigilância de saúde em causa:

- A técnica de doseamento da PPZ, através de um hematofluorímetro portátil e em sangue capilar, é de fácil execução e fornece dados fiáveis ?
- O doseamento do ALA-U requer colheitas de urina de 24 horas ?
- Tem justificação a inclusão do Hemograma, de modo sistemático, nos protocolos de vigilância médica dos trabalhadores expostos a chumbo ?
- PPZ e ALA-U associam-se de modo ou com intensidade diferentes com a Pb-S ?
- Qual o papel que a PPZ pode desempenhar na vigilância sistemática da saúde de trabalhadores expostos a chumbo ?



A credibilidade dos estudos de exposição controlada em humanos provém de três factores essenciais: *relevância*, *rigor científico* e *redundância* (UVA, 1998).

A *relevância* (ou pertinência) do estudo encontra fundamento em duas questões essenciais: por um lado, a exposição profissional a chumbo é uma realidade de expressão assinalável, com situações de grande diversidade, que tem gerado uma permanente atenção por parte da comunidade científica e dos organismos internacionais

com responsabilidades técnico-normativas; por outro lado, não existia em Portugal, até à data, experiência de utilização da PPZ como indicador de efeito da exposição a chumbo, apesar de inúmeros autores considerarem a sua adequabilidade e de o seu doseamento, pelo método proposto, poder, entre outras vantagens, simplificar os processos de vigilância, pelo menos iniciais, e proporcionar custos reduzidos (*CHISOLM et al.*, 1974; *JOSELOW e FLORES*, 1977; *FARANT e WIGFIELD*, 1982; *HRYHORCZCK*, 1985b; *BRAITHWAITE e BROWN*, 1988; *ZWENNIS, FRANCIS e WIJNANS*, 1990; *OSHA*, 1993; *ZHANG*, 1993; *FROOM*, 1998; *LAUWERYS*, 1999).

O *rigor científico* é proporcionado pela metodologia adoptada. Os doseamentos laboratoriais foram efectuados segundo técnicas normalizadas, com dupla verificação e executadas sob procedimentos de controlo de qualidade. Num primeiro passo, foram investigados os pressupostos decorrentes do estudo proposto: os resultados de PPZ doseados por hematofluorímetro, segundo a técnica em análise, foram validados (*PRISTA, PINTO e AGUIAR*, 2002); o tipo de colheita de urina necessário ao adequado doseamento do ALA-U foi objecto de pesquisa (*PRISTA, UVA e AGUIAR*, 2002). O procedimento definido foi aplicado em todos os casos. Não houve variação de equipamentos e a execução foi sempre efectuada pelo mesmo investigador. A calibração dos equipamentos e a verificação dos resultados foram sistemáticas.

A *redundância* baseia-se na possibilidade de os dados poderem ser comparados com uma grande diversidade de estudos efectuados em populações expostas a chumbo ou por comparação entre expostos e não-expostos.

•

Estando em causa avaliar a relação entre a exposição e (alguns dos) seus efeitos, ou seja, um estudo *dose-resposta*, importava a opção pelo critério a ter em conta como caracterizador dessa mesma exposição: *dose externa* (ou de exposição) ou *dose interna* (ou de impregnação) ?

O conhecimento das relações existentes entre a exposição profissional e as suas repercussões sobre a saúde dos trabalhadores expostos adquire-se pelo estudo simultâneo dos *factores ambientais* e dos respectivos *efeitos* (*UVA e FARIA*, 2000). As estratégias de prevenção de um risco químico (*leit-motiv* de um estudo desta natureza), implicam, assim, a caracterização da exposição ambiental ao tóxico e a avaliação dos seus efeitos sobre os trabalhadores a ele expostos.

O risco de desenvolvimento de efeitos adversos deriva das propriedades da substância química (tóxico) mas implica que exista exposição ao produto, ou seja, que se verifique contacto com ele ou que penetre no organismo (*HURÉ e TRIOLET, 2002*).

A quantificação do tóxico no ambiente dos locais de trabalho é, assim, e sem questão, um factor determinante. Contudo, a contaminação de um ambiente de trabalho nunca é contínua e, além disso, sofre a influência de muitos factores em si mesmos de grande variabilidade (temperatura, humidade, condições de ventilação, variações na matéria-prima e nas técnicas de produção...). E o facto de a concentração de um agente químico não atingir, no ar do local de trabalho, os valores considerados limite, não significa que ele não se encontre no organismo, nos locais de acção, em quantidades susceptíveis de criar risco para a saúde (*MEDINILLA e ESPIGARES, 1991*).

A realidade laboral caracteriza-se, com frequência, por uma grande diversidade de tarefas, implicando mesmo uma apreciável mobilidade de local, tornando difícil, muitas vezes, conhecer-se com exactidão a real dimensão da exposição ambiental de cada indivíduo.

Por outro lado, a penetração do tóxico no organismo é influenciada por factores que vão para além da quantidade “disponível” no ambiente de trabalho, designadamente os que se relacionam com a própria actividade, como é o caso da carga física de trabalho, e com as condicionantes da própria laboração, desde as condições ambientais e organizacionais da laboração, ao sistema de ritmos e pausas, às características das instalações e dos equipamentos utilizados, ao tipo e forma de utilização de equipamentos individuais de protecção.

No caso específico da exposição profissional a chumbo, não raro são detectadas discrepâncias entre a quantificação ambiental no local de trabalho e os níveis de tóxico doseados no organismo, facto a que não serão estranhas as características cumulativas do tóxico, a forma química em que se apresente, o grau de exposição não-ocupacional que esses trabalhadores sofrem e seus hábitos de vida, questões para que chamam a atenção autores diversos e que são identificadas em vários estudos (*CHAVALITNIKUL, LEVIN e CHEN, 1984; BOOHER et al., 1988; PHOON, LEE e HO, 1990; CHIA, CHIA e JEYARATNAM, 1991; CHIA, CHIA e ONG, 1991; HODGKINS et al., 1991a; NIOSH, 1992; CEC, 1993; MARQUÉS MARQUÉS, 1993; PORRU et al., 1993; ZED et al., 1993; SARYAN e LENZ, 1994; SPEAR et al., 1998a e 1998b; CHUANG et al., 1999; LAUWERYS, 1999*).

A vigilância ambiental na exposição profissional a agentes químicos revela-se, assim, de alguma limitação, na medida em que apenas representa a carga exposicional externa, reporta somente ao ambiente de trabalho e, mesmo esse, no determinado momento da avaliação.

Nos trabalhadores expostos a chumbo, os níveis de dose interna dependem de inúmeros factores mas, é esta efectivamente que responde pelo desencadear de efeitos, pelo que, numa avaliação dose-resposta, pareceu inquestionável que a caracterização da exposição deveria ser efectuada com base num indicador desta natureza, no caso a plumbémia.

A justeza da opção é, aliás, patente pela observação, no início do presente estudo, das diferenças entre a exposição externa (embora no caso apenas apreciada pela indicação de laboração em ambiente de exposição) e a realidade transmitida pela determinação da dose interna.

A metodologia adoptada para seleccionar os indivíduos dos grupos em estudo (expostos e não-expostos) baseou-se, inicialmente, na informação, dos Serviços de Medicina do Trabalho das empresas onde trabalhavam, acerca da sua situação em relação à exposição a chumbo. Tais indicações tinham por base o conhecimento da sua afectação a tarefas que implicariam, ou não, exposição ao metal.

A opção pela separação em função dos níveis de plumbémia, tomando como referencial de *exposto* ou *não-exposto* a taxa de 40 µg/dL (limiar de aceitabilidade actualmente mais utilizado) permitiu constatar que dos inicialmente 66 indivíduos classificados como não-expostos, 12 (18%) apresentavam plumbémias superiores ao limite definido (40 µg/dL) e que dos restantes 114, catalogados como expostos, 16 (14%) tinham plumbémias inferiores aquele valor. Um total de 28 indivíduos (16% do total) foram, portanto, incluídos no grupo onde não o seriam se a classificação se efectuasse com base do regime de exposição ambiental a que estavam sujeitos ou referenciados.

A população dos 180 trabalhadores estudados ficou, assim, repartida em dois grupos de que, teoricamente, seriam expectáveis respostas de intensidade diferente em função da dose interna em presença — um grupo de 70 indivíduos *não-expostos* ($Pb-S < 40 \mu g/dL$) e um outro grupo de 110 *expostos* ($Pb-S \geq 40 \mu g/dL$).

●

A definição da população-alvo passou por uma deliberada escolha de incidência apenas sobre o sexo masculino.

Sendo objecto do estudo indicadores que se relacionam com os efeitos do chumbo sobre a cadeia de síntese do heme, a apreciação de relações causa-efeito tem sempre que ter em conta o padrão fisiológico das características hematológicas, na medida em que, de modo expectável, uma mesma intensidade de dose determinará uma intensidade de efeito diferente se a estrutura-alvo for constitucionalmente diversa.

No que às características hematológicas respeita, homem e mulher adultos apresentam características algo distintas, mormente pelos reflexos do ciclo menstrual.

O montante de eritrócitos é, na mulher saudável em idade fértil, cerca de 11% inferior ao do homem adulto igualmente saudável (WINGARDEN e SMITH, 1982; SOLOMON, SCHMIDT e ADRAGNA, 1990; BRAUNWALD *et al.*, 2002). Os parâmetros relacionados, designadamente a taxa de hemoglobina e o valor do hematócrito, fisiologicamente apresentarão na mulher, em consequência, valores mais baixos do que os registados no homem.

A apreciação de efeitos para uma mesma dose interna de chumbo terá, assim, que ter em conta este padrão de diferenças, sendo verificável que os referenciais de normalidade e de alterações dos indicadores de efeito relacionados com a interferência do chumbo na cadeia de síntese do heme apresentam taxas habitualmente diferentes em homens e mulheres, com uma evidência de maior intensidade de resposta nas mulheres.

A título de exemplo, refira-se que ROELS *et al.* (1975) verificaram que para plumbémias entre 20 e 30 µg/dL a taxa de ALA-U era superior a 4 mg/L em 10% das mulheres, enquanto tal só se registava em 5% dos homens (*citado em HIGASHIKAWA et al.*, 2000); enquanto LAUWERYS, por seu turno, referencia uma taxa de Pb-S de 35 µg/dL para que se registre uma elevação da PPZ nos homens, enquanto para as mulheres essa taxa será apenas de 25 µg/dL (LAUWERYS, 1999).

Em rigor, deste modo, a valorização dos dados obrigaria a separação de resultados segundo o género, o que, naturalmente, implicaria um incremento importante na dimensão da população a estudar.

Definida a aplicação a um só género, a opção pelo masculino encontrou fundamento em dois tipos de razões: primeiro, por comodidade de comparação dos resultados, já que a importante maioria dos estudos publicados se referem a indivíduos deste sexo; em segundo lugar, por comodidade de selecção da população a estudar, dado que, na maior parte das situações industriais conhecidas, a exposição a chumbo é largamente maioritária para o sexo masculino. Embora tal tenha apenas um valor circunstancial, note-se que nas duas unidades industriais onde foram seleccionados os trabalhadores estudados, por sinal das maiores do país em relação a esta situação ocupacional, não existe nenhuma mulher nestas condições.

●

A avaliação de uma relação causa-efeito implica sempre um cuidado particular com a possibilidade de mais do que uma determinante concorrer para um mesmo tipo de consequência.

O facto de a elevação da PPZ poder ser influenciada por baixos níveis de ferro, (LAMOLA, JOSELOW e YAMANE, 1975; LABBÉ, 1977; GRADJEAN e LINTRUP, 1978 e 1981; HARADA e MIURA, 1984; MARCUS e SCHWARTZ, 1987; ZWENNIS, FRANSEN e WIJNANS, 1990; KONONEN, 1991; FISCHBEIN, 1992; HASTKA *et al.*, 1994; NELSON *et al.*, 1998; LAUWERYS, 1999) determinou a preocupação de excluir eventuais casos nesta situação, a fim de obviar a enviezamentos nos resultados.

Por tal razão foi igualmente efectuado o doseamento da ferritina e estipulado que seria excluído do estudo qualquer caso em que se verificasse ferritina < 30 ng/mL e, simultaneamente, Hb < 13 g/dL e Ht < 41 %.

Dos 180 indivíduos apresentados no estudo, 4 tinham valores de ferritina inferiores a 30 ng/mL. (Quadro II.43)

Quadro II.43: Valores analíticos dos parâmetros de exclusão dos casos de ferritina inferior ao limite mínimo considerado.

Nº de Ordem	Ferritina (ng/mL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	Pb-S (µg/dL)	PPZ (µg/dL)
57	<u>21,8</u>	13,3	<u>39,3</u>	55,8	77
103	<u>29,2</u>	16,0	49,5	36,0	26
113	<u>17,8</u>	15,4	45,4	89,9	39
117	<u>6,2</u>	<u>12,4</u>	<u>39,0</u>	63,4	175

(A sublinhado, valores inferiores ao limite mínimo considerado)

Destes 4 indivíduos, 2 não apresentavam nenhuma das duas outras condições e 1 apenas perfazia uma delas.

O restante indivíduo registava hemoglobina e hematócrito inferiores aos limites estipulados como critério pelo que, em essência, deveria ter sido excluído. Contudo, o valor da plumbémia era elevado (63,4 µg/dL), levantando a incógnita sobre o grau de influência na taxa de PPZ também elevada (175 µg/dL) registada. Não havendo possibilidade de clarificar a situação e, de qualquer modo, apreciando que um valor isolado deste tipo pouca influência teria no global dos resultados e na sua análise, optou-se por mantê-lo integrado no conjunto de dados a analisar.



Mau-grado a sua utilização e adequabilidade seja alvo de abundante investigação desde há mais de vinte anos, a total inexperiência, entre nós, relativamente ao método e técnica em causa para o doseamento da PPZ, determinou, desde o início, uma particular atenção relativamente à sua execução e à fiabilidade dos dados a obter.

Um período inicial de vários meses foi, assim, reservado para testar o equipamento e as técnicas, aferir resultados e resolver algumas questões relacionadas com a calibração e estabilização do equipamento e avaliar os materiais a utilizar.

A validade dos doseamentos da protoporfirina-zinco em amostra de sangue colhido por punção capilar e determinados em hematofluorímetro foi efectuada e, previamente, revelada em trabalho específico (*PRISTA, PINTO e AGUIAR, 2002*).

Em resumo, identificou-se que os doseamentos da PPZ em sangue capilar apresentavam uma elevada correlação com os doseamentos efectuados em sangue venoso ($r= 0,97$ para $p< 0,001$), com os valores obtidos após correcção pelo hematócrito real ($r= 0,99$ para $p< 0,001$) e com os mesmos doseamentos efectuados em laboratório ($r= 0,89$ para $p< 0,001$).

Confirmou-se, deste modo, a simplicidade da técnica e a validade da utilização dos resultados de PPZ obtidos por medição directa em sangue de colheita capilar e sem necessidade de recurso a correcções.



Pelas variações próprias dos ritmos fisiológicos, o doseamento de concentrações urinárias implica sempre que se equacione a necessidade de as determinações serem efectuadas em urinas de 24 horas.

A intenção de comparar os resultados da PPZ com os do ALA urinário, designadamente no que respeita às suas relações com a plumbémia, gerou a necessidade de esclarecer previamente a questão.

Um segundo estudo preliminar investigou, assim, a exigência ou não-exigência de, para doseamento do ALA-U, se recorrer a colheitas de urina de 24 horas. (*PRISTA, UVA e AGUIAR, 2002*).

Os resultados evidenciaram uma correlação satisfatória entre os doseamentos de ALA em urinas de 24 horas e urinas de colheita única ($r= 0,59$ para $p< 0,001$) e graus de correlação da mesma ordem de grandeza entre os valores de ALA, doseados em cada tipo de urina, e a Pb-S ($r= 0,44$ para $p< 0,001$ e $r= 0,49$ para $p= 0,003$, respectivamente).

O estudo revelou, ainda, que estas correlações se mantinham em padrão semelhante, embora com uma magnitude ligeiramente maior, quando considerados apenas os indivíduos expostos ($Pb-S \geq 40 \mu g/dL$).

Concluiu-se, da análise efectuada, que o tipo de colheita de urina parece não influenciar globalmente os resultados de ALA-U relativamente à associação com a Pb-S mas que, dadas as variações intra-individuais registadas, que não obedecem a nenhum padrão particular, será aconselhável o recurso a urinas de 24 horas, apesar dos inconvenientes que lhe são inerentes.

Tais inconvenientes são de natureza iminentemente prática (*OSHA, 1993; VYSKOCIL, VIAU e BRODEUR, 1993; FRANCE, 1997*) e respeitarão a questões como a dificuldade em obter colheitas de urina a hora determinada (colheita única) ou como a eficácia em se obter uma recolha sistemática (colheita de 24 horas) em indivíduos que parte importante do dia estão a trabalhar e se inserem num meio industrial.

Questões, aliás, cujos reflexos terão sido patentes no decurso do presente estudo. De facto, um dos critérios de definição dos indivíduos a seleccionar para os doseamentos urinários teve por base a indicação, pelos Serviços de Medicina do Trabalho, das suas características de colaboração habitual. Apesar disso, dos 58 indicados 5 (cerca de 9%) não concluíram as colheitas e, dos restantes 53, 8 (15%) apenas efectuaram uma colheita, o que reduziu o grupo a estudar a 45 indivíduos (78% do inicialmente previsto).



As situações clínicas (relacionadas ou não com a actividade profissional) susceptíveis de determinar alterações hematológicas ao nível do número de eritrócitos, da concentração de hemoglobina e da taxa de reticulócitos, são inúmeras. Tal facto retira a estes parâmetros qualquer tipo de especificidade adequada, pelo que a sua utilização como indicadores da exposição a chumbo a utilizar de modo isolado será, desde logo, uma opção não-justificada.

A sua adequabilidade para inclusão num programa de vigilância sistemática da saúde de trabalhadores expostos a chumbo dependerá, então, do tipo de variação relativamente à dose interna e das condições em que a sua informação proporcione utilidade.

As alterações enzimáticas sobre a síntese do heme são detectáveis muito antes de haver tradução ao nível da hemoglobina e dos eritrócitos (*KESER-STANKOVIC et al., 1982*), estando o limiar de plumbémia associado ao início de decréscimo da hemoglobina estimado em $50 \mu g/dL$ (*OSHA, 1993; IPCS, 1995*).

Tendo por referência este limiar, os resultados do presente estudo patenteiam uma inexpressiva diferença nas concentrações médias de Hb nos grupos de indivíduos a montante e a jusante deste valor (14,9 e 14,8 g/dL, respectivamente).

Tendo em conta, por seu lado, o valor de Pb-S utilizado no estudo para identificar os dois grupos considerados (Pb-S < 40 µg/dL para não-expostos e Pb-S ≥ 40 µg/dL para os expostos), verifica-se haver uma redução estatisticamente significativa da Hb ($p=0,007$), redução essa associada com os valores da Pb-S, mas com uma diminuta magnitude ($r=-0,22$ para $p=0,003$).

O padrão de resultados verificado é, aliás, muito semelhante ao descrito em outros estudos (KAMMHOLZ *et al.*, 1972; GRANDJEAN *et al.*, 1989), evidenciando-se por discretas alterações no número de eritrócitos (GV), na taxa de hemoglobina (Hb) e no hematócrito (Ht) e um pouco mais acentuadas na taxa de reticulócitos (Rt), quando comparados os grupos exposto e não-exposto a chumbo. (Quadro II.44)

Quadro II.44: Variação dos valores médios dos parâmetros hematológicos entre expostos e não-expostos.

Parâmetro	Não-Expostos	Expostos	Variação
Eritrócitos	4.925,86	4.811,00	- 2,3 %
Hemoglobina	15,10	14,70	- 2,6 %
Hematócrito	44,72	43,39	- 3,0 %
Reticulócitos	1,26	1,38	+ 9,5 %

Tais diferenças, mesmo que em termos estatísticos apresentem algum significado ($p=0,04$ para GV, $p=0,007$ para Hb, $p=0,002$ para Ht) e tendo em conta os níveis de correlação significativos com a Pb-S ($r=-0,22$ com $p=0,003$ para Hb, $r=-0,18$ com $p=0,02$ para Ht), aliás semelhantes aos constatados em outros estudos (EISINGER *et al.*, 1978; DE KORT *et al.*, 1987), são tão ligeiras que não têm expressão quer do ponto de vista biológico quer do ponto de vista clínico.

Os resultados verificados indicam que, na relação entre a PPZ e os parâmetros hematológicos, se constata uma associação estatisticamente significativa de natureza negativa com a hemoglobina ($r=-0,27$ para $p<0,001$), o hematócrito ($r=-0,17$ para $p=0,02$) e a hemoglobina globular média ($r=-0,24$ para $p=0,001$), sendo igualmente significativa mas de natureza positiva com a taxa de reticulócitos ($r=0,21$ para $p=$

0,006). São, de modo patente, associações de fraca intensidade e que se mostram concordantes com as verificadas em outros estudos (EISINGER *et al.*, 1978; DE KORT *et al.*, 1987; FISCHBEIN, 1992).

Analisando separadamente os dois grupos verifica-se, ainda, que estas associações nunca revelam significado estatístico nos indivíduos não-expostos apresentando, no grupo exposto, um padrão semelhante ao indicado para o total da população estudada, indiciando que a variação só terá significado se os índices de dose interna forem elevados.

Da análise dos resultados do presente estudo ressalta, também, que a PPZ se correlaciona melhor com a concentração da hemoglobina do que a Pb-S com esta ($r = -0,27$ para $p < 0,001$ contra $r = -0,22$ para $p = 0,003$), tornando-se a diferença de intensidades mais acentuada se se considerar apenas o grupo de indivíduos expostos, onde a associação entre Pb-S e Hb não chega a ter significado estatístico.

São associações cujo significado tem que ser entendido à luz da sua pequena magnitude mas que coincidem, também, com as determinações de GRANDJEAN e LINTRUP, servindo de suporte para a sugestão de que a PPZ indicará melhor sobre os efeitos crônicos sobre a cadeia de síntese do heme do chumbo do que uma determinação isolada da Pb-S (GRANDJEAN e LINTRUP, 1978).

Um quadro clínico de anemia franca, ou reduções substanciais da hemoglobina, só se registam a níveis de plumbémia a partir de 80 $\mu\text{g/dL}$ (OSHA, 1993; KENTNER e FISCHER, 1994; SCHALLER, 1996; LAUWERYS, 1999).

Tal não se verificou nos resultados deste estudo, embora não o contradiga.

Dos 13 casos (12% do total) de plumbémias desta grandeza (entre 81,2 e 101,4 $\mu\text{g/dL}$), a menor taxa de Hb registada foi de 13,1 g/dL (limite de normalidade considerado de 13 g/dL) e 11 dos 12 restantes revelaram, mesmo, taxas iguais ou superiores a 14 g/dL.

Por seu lado, nos 5 casos de $\text{Hb} < 13$ g/dL (3% do total, com uma variação entre 11,8 e 12,8 g/dL) os valores da plumbémia variaram entre 38 e 74,7 $\mu\text{g/dL}$ com uma média de 57,6 $\mu\text{g/dL}$ e uma mediana de 63,4 $\mu\text{g/dL}$ e, mesmo considerando os casos de menores taxas de hemoglobina dentro dos limites de normalidade (entre 13 e 13,9 g/dL) constata-se 26 indivíduos (14% do total) com grandes variações da Pb-S (entre 7,4 e 100,2 $\mu\text{g/dL}$ e média e mediana de 47 $\mu\text{g/dL}$), dos quais 17 (65%) com $\text{Pb-S} > 40$ $\mu\text{g/dL}$ e 3 (12%) com $\text{Pb-S} > 70$ $\mu\text{g/dL}$.

Assim, dificilmente se poderá imputar aos níveis de plumbémia as taxas de hemoglobina verificadas, que poderão ser resultantes de uma grande diversidade de outros factores embora não se possa excluir algum caso de maior susceptibilidade individual à acção do chumbo. Na verdade será de notar que, nos 5 casos de $\text{Hb} < 13$ g/dL, 4 apresentam PPZ elevada (entre 173 e 223 $\mu\text{g/dL}$) e apenas 1 uma baixa ferritina.

Os resultados do estudo indiciam, assim, que os parâmetros hematológicos apresentam alterações de menor intensidade, de aparecimento mais tardio e com menor relação com a plumbémia, do que o que se verifica com a PPZ e, portanto, que não oferecem qualquer vantagem adicional como indicadores biológicos da exposição a chumbo.

Tais razões fundamentam que a realização sistemática do hemograma num programa de vigilância da exposição a chumbo não encontra justificação, sem que tal coloque em causa a sua utilidade em caso individuais, que circunstâncias concretas clinicamente o requeiram ou aconselhem.



Embora a maioria dos estudos seja omissa em relação ao tipo de colheita urinária efectuado para doseamento do ácido δ -aminolevulínico (ALA-U), no presente estudo, pelas razões aduzidas, optou-se por considerar os valores doseados em urinas de 24 horas.

Diversos estudos constataam haver uma boa associação entre os valores de Pb-S e os de ALA-U (LÉTORNEAU, PLANTE e WEBER, 1988; OMAE *et al.*, 1988; BOTTA *et al.*, 1990; MEDINILLA e ESPIGARES, 1991; CARDENAS *et al.*, 1993; TAKEBAYASHI *et al.*, 1993; KENTNER e FISCHER, 1994; CALDEIRA *et al.*, 2000).

No presente estudo verifica-se que Pb-S e ALA-U se correlacionam bem ($r = 0,48$ para $p < 0,001$), sendo a correlação maior no grupo exposto ($r = 0,56$ para $p = 0,01$) que no não-exposto, no qual a associação não chega, sequer, a ter significado estatístico ($r = 0,20$ para $p = 0,37$).

A tendência de comportamento verificada coincide, por exemplo e no essencial, com o afirmado por SELANDER e CRAMER (1970), citados pelo IPCS, que referiram haver uma boa correlação entre ALA-U e Pb-S a partir de plumbémias de $18 \mu\text{g/dL}$, a qual se torna mais forte quando esta taxa ultrapassa os $40 \mu\text{g/dL}$ (IPCS, 1995).

É, contudo, uma associação de menor intensidade do que a verificada por alguns autores (LÉTORNEAU, PLANTE e WEBER, 1988; OMAE *et al.*, 1988; MEDINILLA e ESPIGARES, 1991; CALDEIRA *et al.*, 2000), embora mais acentuada que a referenciada por outros estudos (BOTTA *et al.*, 1990; CARDENAS *et al.*, 1993).

Para LAUWERYS, taxas de 10 mg/g de creatinina correspondem a uma plumbémia de cerca de $60 \mu\text{g/dL}$ e uma concentração de 15 mg/g de creatinina será alcançada quando a plumbémia se situar próximo dos $70 \mu\text{g/dL}$ (LAUWERYS, 1999).

Embora a casuística do presente estudo seja pequena, esta correspondência de valores não se confirmou. Na realidade, os casos de ALA-U ≥ 10 mg/g de creatinina (apenas 2) apresentavam plumbémias muito superiores a 60 $\mu\text{g/dL}$ (78,6 e 97,7 $\mu\text{g/dL}$). E dos casos de Pb-S superior a 60 $\mu\text{g/dL}$ em que foi doseado o ALA-U (10), a maioria (8) registou valores de ALA-U claramente inferiores a 10 mg/g de creatinina, com uma média de 6,2 mg/g de creatinina e sendo 7 deles inferiores a esta média.

Tendo em conta uma taxa de ALA-U de 5 mg/g de creatinina, L'ÉTORNEAU et al. estimaram, relativamente a uma Pb-S de 60 $\mu\text{g/dL}$, uma sensibilidade de 88% e uma especificidade de 94% (L'ÉTORNEAU, PLANTE e WEBER, 1988).

CALDEIRA et al., por seu turno, referem que um limiar de ALA-U de 3 mg/g de creatinina tem uma sensibilidade de 92% e uma especificidade de 90% para detectar valores de Pb-S ≥ 20 $\mu\text{g/dL}$ (CALDEIRA et al., 2000).

Uns e outros autores apresentam, assim, taxas francamente mais favoráveis que as estimadas pelo presente estudo, em particular no que respeita à sensibilidade,.

De facto, tendo em conta uma Pb-S de 70 $\mu\text{g/dL}$, a sensibilidade estimada é de 50% e a especificidade de 95% e, considerando uma Pb-S de 60 $\mu\text{g/dL}$, a sensibilidade estima-se em 40% e a especificidade em 97%.

Por seu turno, utilizando os mesmos critérios referidos no segundo estudo, a taxa de falsos negativos situa-se em 70% e a de falsos positivos em 13%.

Os resultados do presente estudo atribuem, assim, uma menor importância ao ALA-U do que a evidenciada pelas referenciadas (e outras) investigações.

O tipo de colheita e o método analítico terão alguma influência no padrão de resultados do ALA-U ?

No estudo de L'ÉTORNEAU, PLANTE e WEBER, a colheita de urina foi única e sempre ao final da tarde. No de CALDEIRA et al., a técnica analítica utilizada foi diferente da seguida no presente estudo. E BOTTA et al., efectuando doseamentos no início e no final da jornada de trabalho, verificaram que, o ALA-U, ao contrário da PPZ que se mantinha estável, se elevava significativamente nos doseamentos post-laboração (BOTTA et al., 1990).

Constata-se, aliás, que a maioria dos estudos consultados é omissa em relação ao modo de colheita da urina e que as técnicas laboratoriais de doseamento do ALA-U apresentam muitas variações. É, apenas, uma observação, sobre cujos eventuais efeitos não se especula e não são objectivo desta investigação, deixando-se, contudo, uma nota interrogativa sobre uma eventual influência do tipo de colheita e do método analítico nos padrões de resultados que proporcionam.

Comparando as intensidades de associação com a Pb-S confirma-se, neste estudo, tal como verificado e postulado por alguns autores (*LABRÈCHE e P'AN, 1984; BOTTA et al., 1990; KENTNER e FISCHER, 1994*), que a plumbémia é melhor correlacionada com a PPZ do que com o ALA-U ($r=0,72$ contra $r=0,48$ para $p<0,001$).

Considerando apenas as plumbémias de maior nível ($\geq 40 \mu\text{g/dL}$), esta hierarquia mantém-se, esbatendo-se, contudo, a diferença entre as duas magnitudes ($r=0,66$ com $p<0,001$ para a PPZ e $r=0,56$ com $p=0,01$ para o ALA-U). A diferença de comportamento entre os dois indicadores ressalta, entretanto, comparando-se as intensidades da associação a níveis inferiores da Pb-S ($<40 \mu\text{g/dL}$). Nesta gama de valores da Pb-S, a associação com a PPZ é relativamente baixa mas existe ($0,32$ para $p=0,008$), não se verificando associação com o ALA-U ($r=0,20$ para $p=0,37$).

Por outro lado, os valores de ALA-U e de PPZ correlacionam-se bem no grupo exposto ($r=0,72$ para $p<0,001$), mas não se associam nas plumbémias abaixo de $40 \mu\text{g/dL}$.

Este conjunto de constatações permite inferir que, à luz dos presentes dados e como referenciado por alguns autores (*IPCS, 1995; HIGASHIKAWA et al., 2000*), a variação da PPZ se inicia a valores de Pb-S inferiores aos que são necessários para promover uma elevação do ALA-U.

De um modo genérico, os resultados do presente estudo sugerem uma menos intensa associação do ALA-U com a Pb-S em comparação com as conclusões de outros estudos publicados.

Contudo, confirmam que o ALA-U é um adequado indicador de efeito da exposição a chumbo e, como tal, utilizável na vigilância sistemática de trabalhadores expostos parecendo, no entanto, não oferecer vantagens relativamente à PPZ, uma vez que se associa menos intensamente à plumbémia e se eleva mais tardiamente.

●

A associação entre os níveis de plumbémia (Pb-S) e os correspondentes valores de protoporfirina-zinco (PPZ) tem sido alvo de ampla investigação.

De um modo geral é aceite que a magnitude da associação é elevada e que os níveis de PPZ crescem, significativamente, a partir de taxas de plumbémia próximas dos $40 \mu\text{g/dL}$ (*KAMMHOLZ et al., 1972; PIOMELLI, 1973; PIOMELLI et al., 1973; CHISOLM et al., 1974; REIGART e WHITLOCK, 1976; LABBÉ, 1977; EISINGER et al., 1978; KARACIC, MAJIC e TELISMAN, 1980; METS, 1981; SUGA, FISCHINGER e KNOCH, 1981; FISCHBEIN et al., 1982; GRUNDER e MOFFITT, 1982; URBETA, 1982; NICULESCU et al., 1984; WILDT, BERLIN e ISBERG, 1987; BRUNET et al., 1988; LANDRIGAN, 1989; BOTTA et al.,*

1990; HANSEN *et al.*, 1990; ZWENNIS, FRANSEN e WIJNANS, 1990; KONONEN, 1991; MEDINILLA e ESPIGARES, 1991; VAN HEERDEN e METS, 1991; FISCHBEIN, 1992; TURCK *et al.*, 1992; CARDENAS *et al.*, 1993; TIMÁR *et al.*, 1995; BO-JIAN *et al.*, 1996; SCHUMACHER *et al.*, 1997; LAUWERYS, 1999).

O presente estudo revelou uma associação positiva forte entre a Pb-S e a PPZ ($r=0,72$ para $p<0,001$) e constatou, tal como esperado, que a PPZ é mais influenciada por plumbémias de maior valor do que por plumbémias baixas, o que se verifica comparando os coeficientes de correlação entre as duas variáveis nos grupos considerados ($r=0,32$ para $p=0,008$ para plumbémias abaixo de $40\text{ }\mu\text{g/dL}$; $r=0,66$ para $p<0,001$ relativamente a plumbémias superiores àquele valor). Tal é, portanto, consonante com o conhecimento científico actual.

Dos resultados obtidos extrai-se, ainda, que as primeiras elevações dos níveis de PPZ se concretizam a partir de plumbémias próximas de $25\text{ }\mu\text{g/dL}$, mas que não se elevam significativamente até que a Pb-S atinja os $40\text{ }\mu\text{g/dL}$. De facto, os valores de PPZ variam entre 20 e $58\text{ }\mu\text{g/dL}$ para taxas de Pb-S até $39\text{ }\mu\text{g/dL}$, sendo necessário que esta se aproxime dos $40\text{ }\mu\text{g/dL}$ ($39,8\text{ }\mu\text{g/dL}$) para que um resultado francamente mais elevado se registre ($139\text{ }\mu\text{g/dL}$). Note-se, aliás, que a média dos valores de PPZ para Pb-S até $20\text{ }\mu\text{g/dL}$ é de $25,5\text{ }\mu\text{g/dL}$, sofrendo apenas um ligeiro aumento (para $28,5\text{ }\mu\text{g/dL}$) na zona de resultados de Pb-S entre 20 e $39\text{ }\mu\text{g/dL}$. Também aqui se revelou uma elevada semelhança com as apreciações efectuadas por diversos autores (PIOMELLI, 1973; METS, 1981; LANDRIGAN, 1989; KONONEN, 1991; TURCK *et al.*, 1992; SCHUMACHER *et al.*, 1997; LAUWERYS, 1999).

Os resultados do estudo confirmam, assim, que o comportamento da PPZ tem uma elevada associação com os níveis de plumbémia, em especial para níveis a partir de $40\text{ }\mu\text{g/dL}$ e que, portanto, é um adequado indicador da exposição profissional a chumbo.

Revelaram, igualmente, uma associação mais forte e uma variação mais precoce, relativamente à Pb-S, em comparação com as evidenciadas pelo ALA-U, em tal coincidindo com os resultados de outros estudos e, assim, favorecendo a sua indicação como indicador de efeito preferencial (LABBÉ, 1977; URBIETA, 1982; LABRÈCHE e P'AN, 1984; NICULESCU *et al.*, 1984; DALLY, 1988; BOTTA *et al.*, 1990; CHISOLM *et al.*, 1993; OSHA, 1993; ZHANG, 1993; KENTNER e FISCHER, 1994).

●

Uma das questões que tem sido sujeita a investigação relaciona-se com a possibilidade de o doseamento da PPZ, até por ser de execução técnica simples e implicar baixos

custos, poder ser um instrumento de monitorização biológica inicial dos indivíduos expostos a chumbo.

Tal perspectiva, necessariamente, não deverá pressupor a negação da monitorização ambiental, na medida em que ela será então, até pelo não recurso sistemático à plumbémia, a verdadeira medida da exposição, ou seja, do risco potencial.

A ser adequado, como alguns autores defendem (EISINGER *et al.*, 1978; FERNANDEZ, GONZALEZ e ARANA, 1978; FISCHBEIN *et al.*, 1982; LEUNG, BRADLEY e PELLAR, 1993; OSHA, 1993; ZHANG, 1993; LEE, 1999), a PPZ seria utilizada como referencial para determinar quem, posteriormente, deveria efectuar estudos laboratoriais mais alargados e de exigência técnica mais complexa, designadamente a plumbémia.

Assumem particular relevo, nesta perspectiva, características como a *sensibilidade* e a *especificidade*.

A sensibilidade de um teste indica a proporção de indivíduos verdadeiramente portadores de um facto (ou doença) que são identificados como positivos, ou seja, que possuem a condição procurada, sendo tanto maior quanto menor for a taxa de falsos negativos que registe; a especificidade respeita à proporção de indivíduos que não possuem o atributo (ou doença) e que o teste identifica como negativos, pelo que será tão mais elevada quanto menos falsos positivos detectar (IGLESIA HUERTA, 1992; BAKER e MATTE, 1994; NICOLL, PIGNONE e DETMER, 2001).

PASCUAL BENES refere sucessivas taxas de falsos negativos (complemento da sensibilidade) para diferentes valores de PPZ em relação à detecção de plumbémias de 60 µg/dL ou superiores (ESPAÑA, 1987).

As mesmas taxas calculadas para aproximados valores de *cut-off*, com os resultados do presente estudo, indiciam um tipo de comportamento semelhante mas com melhor sensibilidade, ou seja, com um considerável menor número de falsos negativos. (Quadro II.45; Figura II.27)

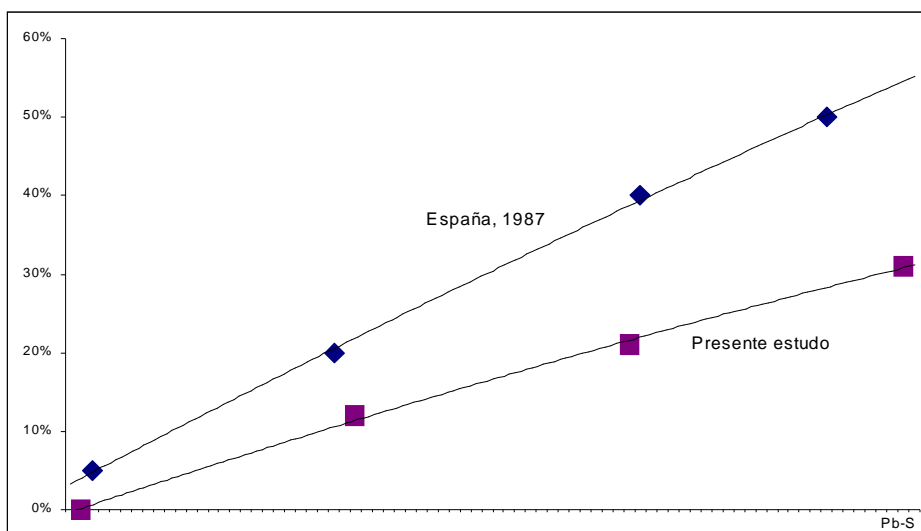
A sensibilidade verificada pelo presente estudo, contudo, não será tão satisfatória como a estimada por CHISOLM *et al.*, que a calculou em 95% para um valor de PPZ de 50 µg/dL em relação a uma Pb-S igualmente de 50 µg/dL (CHISOLM *et al.*, 1993).

Os presentes resultados, na realidade, estimam a sensibilidade da PPZ, ao mesmo *cut-off* (50 µg/dL), em 69% para plumbémias de 40 µg/dL, em 88% para Pb-S de 60 µg/dL e em 96% para Pb-S de 70 µg/dL. (Quadro II.46)

Quadro II.45: Comparação de taxas de falsos negativos (para Pb-S de 60 µg/dL) a diferentes *cut-off* de PPZ (dois diferentes estudos)

<u>ESPAÑA, 1987</u>				
Valor de <i>cut-off</i> da PPZ (µg/dL)	26	48	76	93
Taxa de Falsos Negativos	5%	20%	40%	50%
<u>Presente estudo</u>				
Valor de <i>cut-off</i> da PPZ (µg/dL)	25	50	75	100
Taxa de Falsos Negativos	0%	12%	21%	31%

Figura II.27: Representação de taxas de falsos negativos (para Pb-S de 60 µg/dL) a diferentes *cut-off* da PPZ (dois diferentes estudos)



Quadro II.46: Comparação da sensibilidade de PPZ de 50 µg/dL para diferentes níveis de Pb-S (diferentes estudos)

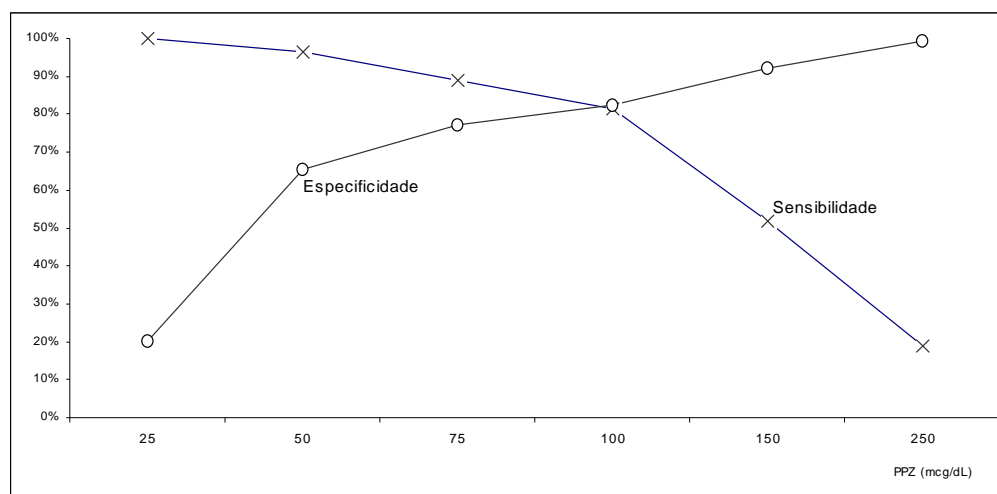
Valor de Pb-S considerado	CHISOLM et al., 1993	<u>Presente estudo</u>
40 µg/dL	95 %	69 %
50 µg/dL		
60 µg/dL		88 %
70 µg/dL		96 %

Tendo em conta o Limite Máximo Admissível de Pb-S (70 µg/dL) e testando vários valores de *cut-off* para a PPZ, constata-se, em função dos resultados obtidos no presente estudo, que a taxa de falsos negativos se situa na ordem dos 10% ou menos para valores até 75 µg/dL e que os falsos positivos são menos de 10% a partir de valores próximos de 150 µg/dL. (Quadro II.47; Figura II.28)

Quadro II.47: Taxas de falsos negativos e falsos positivos a diferentes *cut-off* da PPZ (presente estudo).

Característica	Valor de <i>cutt-off</i> da PPZ (µg/dL)					
	25	50	75	100	150	250
Falsos negativos	0%	4%	11%	19%	48%	81%
Falsos positivos	80%	35%	23%	18%	8%	1%

Figura II.28: Evolução da sensibilidade e da especificidade da PPZ a diferentes *cut-off* (presente estudo).



Como é patente, o ponto de equilíbrio, ou de melhor compromisso, entre a sensibilidade e a especificidade, situa-se num *cut-off* de PPZ de 100 µg/dL que, para plumbémias de 70 µg/dL, contempla percentagens de falsos positivos e de falsos negativos inferiores a 20%, taxa que (“informalmente”), costuma ser admitida para a aceitabilidade destes parâmetros.

Os resultados do estudo não contrariam totalmente alguns autores que consideram em 100 µg/dL a taxa de PPZ a utilizar como limiar de referência para detecção de prováveis níveis de plumbémia elevada (OSHA, 1993; LEE, 1999; ACGIH, 2000). Contudo, igualmente são compatíveis com os que, como FROOM et al., entendem que a sensibilidade e a especificidade da PPZ, para valores de Pb-S entre 40 e 60 µg/dL, não são suficientes para que seja utilizada isoladamente na vigilância de saúde de trabalhadores expostos (FROOM et al., 1998). (Quadro II.48)

Quadro II.48: Taxas de falsos negativos para diferentes níveis de Pb-S e diversos valores de *cut-off* da PPZ (presente estudo).

Pb-S (µg/dL)	Valor de <i>cutt-off</i> da PPZ (µg/dL)			
	25	50	75	100
40 µg/dL	6%	31%	47%	56%
60 µg/dL	0%	12%	21%	31%
70 µg/dL	0%	4%	11%	19%

Os estudos de PETER e BORDEAU (1983) sugeriram aos autores que, utilizando a PPZ como critério de despiste não se identificavam 40% das Pb-S excessivas (40% de falsos negativos) mas que, por seu lado, utilizando como critério a Pb-S não se identificavam 80% das PPZ excessivas (80% de falsos negativos), razão pela qual defenderam que, como teste de primeiro recurso, a PPZ parece oferecer vantagens em relação à Pb-S (VYSKOCIL, VIAU e BRODEUR, 1993).

Embora com taxas de menor intensidade, os dados do presente estudo indicam um padrão semelhante: recorrendo à PPZ (100 µg/dL) como critério, não se identificariam 19% (5 em 27) das Pb-S ≥ 70 µg/dL; tendo por base uma Pb-S ≥ 70 µg/dL, por seu turno, não seriam detectadas 55% (27 em 49) das PPZ elevadas.

A questão da correspondência entre os valores da Pb-S e da PPZ tem, contudo, que ser equacionada cuidadosamente.

Importa ter presente que a Pb-S indicia sobre a exposição recente e que a PPZ é influenciada pela acção do chumbo nos últimos 3 a 4 meses (*GRANDJEAN e LINTRUP, 1978; LABRÈCHE e P'AN, 1984; BOTTA et al., 1990; GRANDJEAN, JORGENSEN e VISKUM, 1991; FISCHBEIN, 1992; SASSAROLI et al., 1992; OSHA, 1993; VYSKOCIL, VIAU e BRODEUR, 1993; SCHWARTZ et al., 1994; LAUWERYS, 1999; TRUCHON, 1999*). Nesse sentido, será possível que a plumbémia de um determinado momento seja razoavelmente diferente da que influenciou os níveis de PPZ durante os meses anteriores. GRUNDER e MOFFITT, por exemplo, em distintas populações, encontraram diferentes valores de PPZ (125 e 150 µg/dL) correspondentes a um mesmo nível de Pb-S de 60 µg/dL (*GRUNDER e MOFFITT, 1982*).

Equacionando a questão em termos de monitorização, será sempre mais preocupante um valor falso negativo do que um falso positivo. Desde logo porque um falso positivo implicará outras iniciativas diagnósticas e, nesse sentido, num segundo tempo a situação será sempre esclarecida. Depois, porque, tratando-se de um indicador de efeito, haverá sempre a possibilidade de se tratar de um caso de efeito aumentado em virtude de susceptibilidade ou vulnerabilidade individual, a qual, deste modo, poderá ser apreciada. Já a possibilidade de um indivíduo apresentar um resultado negativo com elevada plumbémia (falso negativo) será mais preocupante pois, mesmo admitindo que a sua capacidade biológica é aumentada, o risco está presente.

Assim, em função dos resultados verificados no presente estudo, admitindo um cenário de doseamento da PPZ num determinado momento, sem intenção continuada, um valor de *cut-off* de 75 µg/dL ou mesmo de 50 µg/dL será mais prudente como máximo admissível.

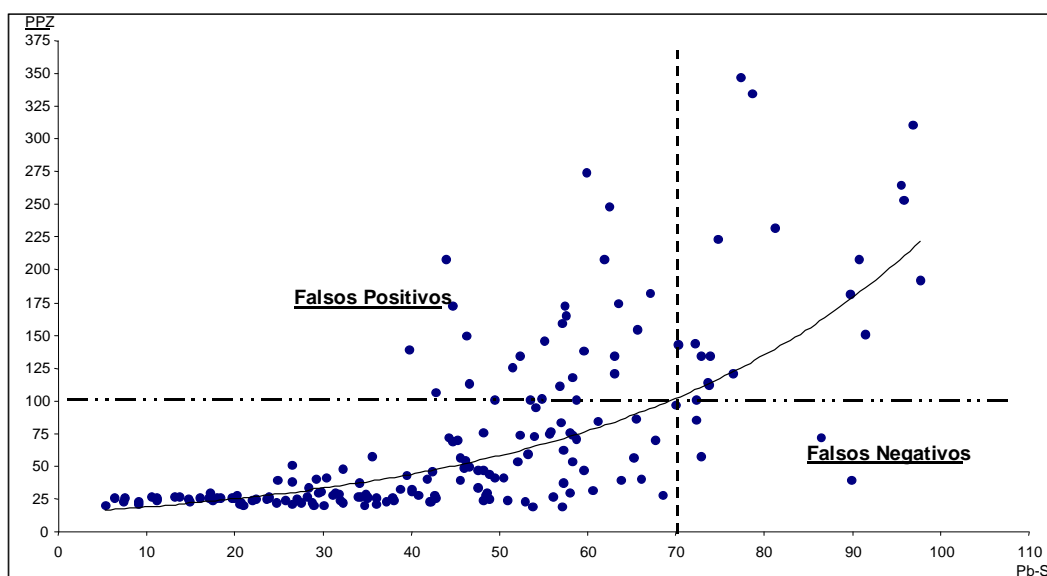
Contudo, em situações de vigilância sistemática da saúde de trabalhadores expostos, onde outros factores de permanente atenção são equacionados (situação que aqui mais interessa equacionar), poderá admitir-se que este *cut-off* se situe nos referenciados 100 µg/dL, taxa onde parece haver um equilíbrio entre a sensibilidade e a especificidade do teste e a que, tendencialmente, corresponde um valor de Pb-S de 70 µg/dL. (Figura II.29)

A tal acresce a capacidade indiciadora que a PPZ possa ter sobre a Pb-S.

Os resultados do presente estudo estimam, sobre uma taxa de PPZ de 100 µg/dL em relação a plumbémias de 70 µg/dL, um valor predictivo positivo de 45% e um valor predictivo negativo de 96%.

Tal significa que face a uma PPZ maior que 100 µg/dL a probabilidade de corresponder a uma Pb-S excessiva é baixa. Mas, igualmente significa que se a PPZ for inferior ao valor considerado, a probabilidade de a Pb-S associada ser inferior ao limite é muito elevada o que, naturalmente, se reveste de maior significado.

Figura II.29: Relação dos valores de PPZ e Pb-S (*cut-off* da PPZ a 100 µg/dL para Pb-S de 70 µg/dL) (presente estudo)



●

A utilização dos indicadores biológicos na vigilância de saúde dos trabalhadores expostos a chumbo passa, necessariamente, pela identificação do seu real significado.

A plumbémia não identifica alterações no organismo. É um *indicador de dose*, ou seja, mede o risco efectivamente em causa.

A protoporfirina-zinco reflecte a interacção do tóxico com o organismo. É um *indicador de efeito*, mede alterações que efectivamente já se processam, seja qual for a dose presente embora, normalmente, com uma intensidade com esta relacionada.

Será que a determinação isolada da dose assegura a distinção entre a produção ou não de efeitos sobre o organismo ?

Será que a exclusiva avaliação do efeito pode garantir da qualidade e integridade funcional do organismo, pelo menos num razoável prazo ?

São questões pertinentes, sobre as quais assenta, no final, a definição metodológica da organização da vigilância da saúde dos trabalhadores expostos a chumbo.

A plumbémia é maioritariamente influenciada pela quantidade de chumbo absorvido no passado recente (algumas semanas). Uma Pb-S de baixo valor não assegura que níveis mais altos, eventualmente de considerável risco, não tenham estado presentes e não tenham provocado alterações. Tal como não garante que um determinado indivíduo exposto não apresente alterações, por ser mais susceptível ou por condicionantes de vulnerabilidade concomitantes.

A protoporfirina-zinco representa alterações determinadas pelos níveis de chumbo nos últimos 3 meses. E uma PPZ baixa não assegura que o indivíduo não esteja, de momento, submetido a risco elevado.

Uma e outra são, assim, complementares e, nessa qualidade, devem ser equacionadas na concretização da vigilância de saúde dos trabalhadores expostos.

Mas parece inquestionável que, no âmbito de uma vigilância sistemática, com múltiplos dados de referência (ambientais, biológicos e clínicos) e permanente controlo de cada situação individual, o doseamento da PPZ pode ser o suporte analítico da vigilância e privilegiado em relação ao da plumbémia.

●

A avaliação do doseamento da PPZ é, indispensavelmente, de natureza biológica e de incidência sobre o significado relativamente à vigilância de saúde de trabalhadores expostos a chumbo. Essa preocupação sobrepõe-se a qualquer outra abordagem e assume o estatuto de determinante no ajuizamento da sua utilidade e condições de utilização.

Adicionalmente, contudo, uma das vantagens sugeridas por diversos autores para o recurso à PPZ, na monitorização da exposição profissional a chumbo, para além da facilidade da técnica, reside nos seus custos diminuídos (*CHISOLM et al., 1974; ZWENNIS, FRANSSEN e WIJNANS, 1990; PRISTA, PINTO e AGUIAR, 2002*).

Admitindo-se, como hipótese, que o valor de um doseamento da PPZ se situa em 40% do custo de uma plumbémia (*PRISTA, PINTO e AGUIAR, 2002*), poderá apreciar-se o comportamento de encargos com cenários construídos com base no presente estudo. Para tal, assumam-se, de igual modo, uma taxa de *cutt-off* de 75 µg/dL para a PPZ, relativamente a plumbémias de 70 µg/dL.

Para o cenário de realização de plumbémias a todos os indivíduos, seriam efectuadas 180 determinações deste parâmetro. Em face dos resultados verificados no estudo, para o cenário alternativo (doseamento da Pb-S em $PPZ \geq 75 \mu\text{g/dL}$) seriam efectuados 180 doseamentos da PPZ e 59 da Pb-S (número de casos de PPZ no intervalo estabelecido).

Tal determinaria que os encargos resultantes se situariam em cerca de 73% dos custos referentes à realização apenas da plumbémia. (Quadro II.49)

Quadro II.49: Comparação de encargos com indicadores biológicos em dois cenários de aplicação (simulação).

	PPZ	Pb-S	Total	Variação
Valor >	400 U.	1.000 U.		
<u>Cenário A</u>				
Nº análises	0	180		
Valor	0	180.000 U.	180.000 U.	
<u>Cenário B</u>				
Nº análises	180	59		
Valor	72.000 U.	59.000 U.	131.000 U.	- 49.000 U. - 27%

(U. = unidades)

No que à eficácia respeita, ficariam por detectar 3 casos de $Pb-S \geq 70 \mu\text{g/dL}$. Estes 3 casos representam apenas 1,7% do total estudado mas 11% do total de casos de $Pb-S \geq 70 \mu\text{g/dL}$. Se, contudo, o limiar de PPZ considerado fosse de $50 \mu\text{g/dL}$, a redução de custos seria inferior (-16%), mas apenas se não detectaria 1 das situações de Pb-S excessiva (4% dos casos).

●

Face aos resultados do presente estudo e ao conjunto de considerandos a seu propósito, merecerá alguma reserva que uma avaliação isolada da exposição a chumbo possa ser efectuada por recurso apenas ao doseamento da PPZ, salvo utilizando um valor de *cut-off* consideravelmente baixo ($50 \mu\text{g/dL}$) e, mesmo neste caso, admitindo uma possibilidade de cerca de 4% de falsos negativos. Para uma eficácia total, o valor de

referência da PPZ teria que se situar nos 25 µg/dL, o que anularia a vantagem do factor custo.

Em situações desta natureza, inquestionavelmente, a salvaguarda da exigência de adequada apreciação da saúde dos trabalhadores expostos requer o doseamento da plumbémia e da protoporfirina-zinco (ou do ALA-U) em simultâneo.

Contudo, em situações de exposição profissional a chumbo em relação às quais sejam implementados programas de vigilância sistemática da saúde dos trabalhadores, o doseamento da PPZ como critério simultâneo de avaliação de efeito e determinante da necessidade de adicionais exames é não só válido e adequado, como permite um melhor aproveitamento de recursos.

8.

Conclusões

Do estudo realizado, da sua preparação, do seu desenvolvimento e da análise dos resultados obtidos, é possível retirar o seguinte conjunto de conclusões:

- 1) A avaliação dos níveis de plumbémia verificados demonstra que, mesmo em unidades industriais onde estão implementados sistemas preventivos e existem Serviços de Saúde e Segurança, como é o caso daquelas onde laboram os trabalhadores incluídos no presente estudo, uma vigilância de saúde dos trabalhadores expostos a chumbo, atenta e sistemática, é uma exigência de total pertinência.
- 2) O efectivo grau de risco de efeitos para a saúde devidos à exposição profissional a chumbo é adequadamente avaliado pela realização da plumbémia.
- 3) O doseamento da protoporfirina-zinco (PPZ) através de hematofluorímetro portátil em sangue de colheita capilar é de fácil execução, de baixo custo e fornece, por leitura directa, resultados fiáveis.
- 4) O doseamento do ácido δ -aminolevulínico na urina (ALA-U) deve ser efectuado em urina colhida durante 24 horas, mas os inconvenientes práticos de tal procedimento devem alertar para a possibilidade de dificuldades na sua concretização ou de deficiências na amostra colhida.
- 5) Nos programas de vigilância da saúde de trabalhadores expostos a chumbo, a realização sistemática do hemograma (ou do eritrograma) é destituída de justificação, devendo apenas ser contemplado individualmente quando e sempre que, por razões de natureza directa ou indirectamente relacionadas com o risco, se verifique clinicamente adequada a sua execução.
- 6) O doseamento do ácido δ -aminolevulínico urinário (ALA-U) é um adequado indicador de efeito da exposição profissional a chumbo, que se associa positiva e significativamente com a plumbémia e com os níveis desta se correlaciona de modo satisfatório.

- 7) A protoporfirina-zinco (PPZ) apresenta um elevado grau de associação com a plumbémia, particularmente a partir de taxas de Pb-S de 40 µg/dL, o que, em conjunto com o seu significado biológico, a classifica como um bom indicador dos efeitos da exposição profissional a chumbo.
- 8) Da comparação entre as associações e as variações da plumbémia (Pb-S) com a protoporfirina-zinco (PPZ) e com o ácido δ-aminolevulínico urinário (ALA-U) resulta a verificação de que a PPZ é a que melhor se correlaciona com a Pb-S e se eleva mais precocemente o que, aliado à sua maior especificidade, a torna preferencial como indicador de efeito da exposição profissional a chumbo.
- 9) Também sob o ponto de vista da exequibilidade prática o doseamento da PPZ se revela preferencial ao doseamento do ALA-U. A técnica é de grande simplicidade, ocupa os intervenientes durante apenas escassos minutos e os resultados são imediatamente disponíveis.
- 10) A sensibilidade, a especificidade e os valores predictivos da PPZ em relação ao limite máximo admissível estabelecido para a plumbémia (70 µg/dL) dependem, naturalmente, dos valores de *cut-off* estabelecidos, mas os resultados do presente estudo indiciam ser adequada, como referido por alguns autores, uma taxa de 100 µg/dL como limiar para um prognóstico razoável da aceitabilidade da plumbémia.
- 11) Plumbémia e protoporfirina-zinco representam circunstâncias temporais não totalmente coincidentes, relação que não foi objecto do presente estudo. Em particular porque a exposição profissional é, caracteristicamente, de percurso alongado e com flutuações de intensidade, fica clarificada a necessidade de ser estudada a variação e associação dos dois indicadores em função dessas características, tendo em conta que um (a PPZ) avalia efeitos de instalação mais antiga do que o tempo de risco que o outro (a Pb-S) representa.
- 12) O significado do doseamento da protoporfirina-zinco na vigilância da saúde dos trabalhadores expostos a chumbo não se esgota na matéria abordada no presente estudo, designadamente no que respeita ao seu valor indicativo em função do tempo de exposição e no período após a cessação da exposição. Também este conhecimento requer ser alvo de futuras investigações.

RESUMOS

Resumo

Uma estratégia de avaliação e prevenção de riscos na exposição a agentes químicos deve ter sempre em conta que a vigilância do ambiente de trabalho e a da saúde dos trabalhadores são aspectos complementares de uma mesma realidade – os riscos resultantes da interacção entre um agente químico e os trabalhadores a ele expostos.

Se à Vigilância Ambiental compete apreciar o risco, pela caracterização do agente no ambiente de trabalho, a Vigilância Biológica pronuncia-se sobre a interacção entre o tóxico e o organismo, avaliando a resposta à agressão química e a evolução das reacções de adaptação ou de desajuste face à absorção do tóxico. Os *Indicadores Biológicos*, deste modo, assumem um estatuto de instrumento privilegiado na vigilância da saúde dos trabalhadores expostos, na medida em que medem a quantidade de tóxico que efectivamente penetrou e foi absorvido, ou o resultado (efeito) determinado por essa mesma dose.

O presente estudo procura contribuir para a definição de um quadro metodológico de utilização dos Indicadores Biológicos na avaliação/gestão da exposição profissional ao chumbo, designadamente apreciando a variação da protoporfirina-zinco (PPZ), indicador até ao presente ainda não utilizado em Portugal.

O chumbo é um metal de ocorrência natural, cujos níveis nos diversos ecossistemas resultam, principalmente, das actividades antropogénicas de natureza doméstica e industrial. A sua capacidade poluente é assinalável, representando uma fonte de exposição permanente para o homem, demonstrável pela sua constante presença no organismo apesar de não desempenhar qualquer tipo de função fisiológica.

São actualmente inúmeras as suas aplicações, tornando a exposição profissional ao chumbo uma realidade vasta: indústrias de acumuladores eléctricos, de vidros, de plásticos e de munições, construção civil, manutenção e reparação automóvel e de navios, fabrico de tintas, indústrias electrónicas, fundições e actividades de soldadura são, entre outras, situações onde é uma realidade a ter em conta.

A penetração dos compostos inorgânicos de chumbo no organismo efectua-se principalmente por via respiratória, não sendo, no entanto, desprezável, a sua penetração por via digestiva. As partículas absorvidas são transportadas pelo sangue principalmente ligadas aos eritrócitos (95%), distribuem-se pelos tecidos moles e depositam-se essencialmente no tecido ósseo, onde representam mais de 90% da carga corporal do total absorvido e tendo aí um elevado tempo de semi-vida (mais de 20 anos). Não é metabolizado no organismo e a sua eliminação efectua-se essencialmente por via renal,

sendo igualmente excretado, em menor escala, através das fezes, do suor, da saliva, das faneras e do leite materno.

O conhecimento científico evidencia que concentrações sanguíneas de chumbo entre 20 e 50 µg/dL são susceptíveis de determinar efeitos adversos no homem, podendo ser afectados o sistema hematopoiético, o sistema nervoso, o sistema cardiovascular, o sistema reprodutor e o sistema imunitário. Contudo, ainda muito há a clarificar no âmbito da toxicidade do chumbo. Os níveis de exposição a que correspondem as alterações nos diversos órgãos e sistemas continuam a ser motivo de alguma controvérsia. As características carcinogénicas e mutagénicas do chumbo são, ainda, um campo de vasta exigência de investigação.

A intoxicação por chumbo e seus sais (Saturnismo) de origem ocupacional é reconhecida em Portugal como doença profissional (grupo 1 - Doenças Provocadas por Agentes Químicos, da Lista das Doenças Profissionais).

É uma intoxicação do tipo crónico, fruto da absorção contínua de doses relativamente pequenas durante longo período, evidenciando-se no seu início por sinais e sintomas vagos e difusos de grande inespecificidade, que podem incluir, nomeadamente, perda de apetite, sabor metálico na boca, palidez, mal-estar e fadiga, cefaleias, mialgias e artralgias, irritabilidade, tremores finos, obstipação, cólicas abdominais, insónias, déficit da memória de curto prazo e da capacidade de concentração.

Um importante conjunto de indicadores biológicos pode ser utilizado na vigilância periódica da saúde de trabalhadores nestas condições de exposição. Tais indicadores (*de dose* ou *de efeito*), encerram diferentes significados e comportam distintas exigências, competindo ao Médico do Trabalho, no âmbito dos programas de prevenção dos efeitos adversos relacionados com a exposição profissional a chumbo, seleccionar a sua utilização e interpretar a sua informação, de modo a avaliar a interacção do tóxico com o organismo numa fase de reversibilidade.

O presente estudo envolveu 180 trabalhadores dos quais 110 apresentavam plumbémias (Pb-S) iguais ou superiores a 40 µg/dL. Além da Pb-S, a todos foi doseada a protoporfirina-zinco (PPZ) e efectuado o Hemograma e a cerca de 25% foi determinada a concentração do ácido δ-aminolevulínico urinário (ALA-U).

Os doseamentos da PPZ efectuados em amostra de sangue capilar através de um hematofluorímetro portátil revelaram-se de total fiabilidade, dando significado a uma técnica de fácil execução e baixo custo.

A avaliação do tipo de colheita urinária para doseamento do ALA-U concluiu pela necessidade de recurso a urinas de 24 horas.

Os resultados do estudo evidenciaram uma elevada associação entre a PPZ e a Pb-S, com uma maior magnitude e de início mais precoce do que o que registado na associação da Pb-S com o ALA-U. Revelaram, ainda, fracos níveis de associação da hemoglobina (e outros parâmetros hematológicos) com a Pb-S. E demonstraram para um *cut-off* de 100 µg/dL de PPZ, taxa de falsos negativos e falsos positivos, para plumbémias a partir de 70 µg/dL, inferiores a 20%.

Assim, concluiu-se que, nos protocolos de vigilância de saúde de trabalhadores expostos a chumbo, o doseamento da PPZ por hematofluorímetro, em sangue de colheita capilar, é adequado, fiável e de realização preferencial em relação ao do ALA-U. Concluiu-se, também, que a realização do hemograma apenas se justifica em situações individuais que clinicamente o tornem aconselhável. E que estes protocolos devem incluir a realização da Pb-S e da PPZ, podendo, em situações de controlo rigoroso (ambiental, biológico e clínico), basear-se apenas na determinação da PPZ reservando os outros indicadores para aprofundar a investigação médica nos casos de taxas elevadas desta ou de situações limitantes. ■

Résumé

Une stratégie d'évaluation et de prévention des risques d'exposition aux agents chimiques doit toujours tenir en considération que la vigilance du lieu de travail et de la santé des travailleurs sont des aspects complémentaires d'une même réalité – les risques résultant d'une interaction entre l'agent chimique et les travailleurs exposés.

Si c'est à la Vigilance Ambiantale de juger le risque, par la caractérisation de l'agent dans le lieu de travail, la Vigilance Biologique, elle, se prononce sur l'interaction entre le toxique et l'organisme, évaluant la réponse à l'agression chimique et l'évolution des réactions d'adaptation ou de rupture face à l'absorption du toxique. Les Indicateurs Biologiques assument ainsi un statut d'instrument privilégié de vigilance de la santé des travailleurs exposés, dans la mesure où ils déterminent la quantité de toxique qui a effectivement été pénétré et absorbé, ou le résultat (effet) déterminé par cette dose.

Cette étude-ci cherche à contribuer à la définition d'un cadre méthodologique d'utilisation des Indicateurs Biologiques dans l'évaluation/gestion de l'exposition professionnelle au plomb inorganique, évaluant spécialement le comportement de la protoporphirine-zinc (PPZ), indicateur pas encore utilisé au Portugal.

Le plomb est un métal d'occurrence naturelle dont les niveaux dans les différents écosystèmes en résultent, principalement, des activités anthropogéniques de nature domestique et industrielle. Sa capacité polluante peut être signalée, représentant une source d'exposition permanente pour l'homme, celle-ci démontrable par sa présence continue dans l'organisme, même si elle n'y accomplit aucune fonction physiologique.

Actuellement ses applications sont innombrables, faisant de l'exposition professionnelle au plomb une réalité de grande ampleur : industries d'accumulateurs électriques, de verre, de plastique et de munitions, bâtiments, manutention et réparation automobile et navale, fabrication d'encre, industries électroniques, fontes et activités de soudure sont, entre autres, des situations réelles à en tenir compte.

La pénétration du plomb inorganique dans l'organisme se fait principalement par voie respiratoire, pouvant se faire également par voie digestive. Les particules absorbées sont transportées par le sang, surtout liées aux érythrocytes (95%), se répartent à travers les tissus mous et se déposent essentiellement dans le tissu osseux, où elles représentent plus de 90% de la charge corporelle de ce qui a été absorbé et ont un temps de demi-vie élevé (plus de 20 ans). Le plomb n'est pas métabolisé dans l'organisme et son élimination se fait essentiellement par voie rénale, pouvant tout de même, à une moindre échelle, être excrété dans les fèces, de la sueur, de la salive, des ongles, des cheveux et du lait maternel.

La connaissance scientifique met en évidence que des concentrations sanguines de plomb entre 20 et 50 µg/dL sont susceptibles de déterminer des effets adverses dans l'homme, pouvant les systèmes hématopoïétique, nerveux, cardiovasculaire, reproducteur et immunitaire en être affectés. Cependant, il en reste beaucoup à éclaircir dans le domaine de la toxicité du plomb. Les niveaux d'exposition auxquels correspondent les modifications des divers organes et systèmes, demeurent toujours sujet de quelque controverse. Les caractéristiques carcinogéniques et mutagéniques du plomb restent toujours un champ d'investigation d'une grande exigence.

L'intoxication par le plomb et ses sels (Saturnisme) d'origine occupationnelle est reconnue, au Portugal, comme une maladie professionnelle (groupe 1- Maladies Provoquées par des Agents Chimiques, de la Liste des Maladies Professionnelles).

C'est une intoxication du type chronique, due à l'absorption continue de doses relativement petites pendant une longue période, mise en évidence à travers des signes et des symptômes vagues et diffus sans grande spécificité, lesquels peuvent inclure, particulièrement, le manque d'appétit, goût métallique dans la bouche, pâleur, malaise et fatigue, céphalées, myalgies et arthralgies, irritabilité, tremblements fins, constipation, coliques abdominales, insomnies, déficit de la mémoire à court terme et de la capacité de concentration.

Un ensemble important d'indicateurs biologiques peut être employé dans la vigilance périodique de la santé des travailleurs dans ces conditions d'exposition. Ces indicateurs (*de dose* ou *d'effet*) renferment différentes significations et comportent diverses exigences, devant le Médecin de Travail, dans le domaine des programmes de prévention des effets adverses qui sont en relation avec l'exposition professionnelle au plomb, sélectionner son utilisation et interpréter son information de façon à évaluer l'interaction de l'élément toxique avec l'organisme à un stade de réversibilité.

L'étude ci-présent engloba 180 travailleurs desquels 110 présentaient des plombémies (Pb-S) égales ou supérieures à 40 µg/dL. À part la Pb-S, la protoporphyrine-zinc (PPZ) leur a été prise en dosage et un Hémogramme fut effectué et fut déterminé l'acide δ-aminolévulinique urinaire (ALA-U) sur environ 25% des travailleurs.

Le dosage de la PPZ effectué en échantillon de sang capillaire par un fluorimètre portable, s'est accompli d'une fiabilité total, donnant du sgnificat à une technique de facile execution et bas prix.

L'évaluation de la prise urinaire par dosage du ALA-U conclut au besoin d'un recours aux urines de 24 heures

Les résultats de l'étude ont mis en évidence une association élevée entre la PPZ et la Pb-S, avec une intensité majeure et de début plus précoce par rapport à celui qui fut enregistré lors de l'association de la Pb-S avec la ALA-U. Ces résultats ont également montré de faibles niveaux d'association entre l'hémoglobine (et autres paramètres hématologiques) et la Pb-S. Ils ont démontré aussi, une valeur de *cut-off* de 100 µg/dL de PPZ, des taux de faux négatifs et faux positifs, pour des plombémies de 70 µg/dL, inférieurs à 20%.

On peut donc conclure que dans les protocoles de vigilance de la santé des travailleurs exposés au plomb, le dosage de la PPZ par fluorimetrie dans le sang capillaire est adéquat, fiable et de réalisation préférentielle par rapport à celui du ALA-U. On peut également conclure que la réalisation de l'hémogramme ne se justifie que dans les cas individuels où, cliniquement, celui-ci est conseillé. De plus, ces protocoles doivent inclure la réalisation de la Pb-S et de la PPZ, pouvant, en cas de contrôle rigoureux (ambiental, biologique et clinique), s'appuyer que dans la détermination de la PPZ réservant les autres indicateurs pour approfondir l'investigation médicale dans les cas où les taux de celle-ci sont élevés ou dans les cas de situations limitantes. ■

Summary

Any strategy to evaluate and prevent the risks of chemical agents exposure must always regard the work environment and workers health as complementary aspects of one reality - the resulting risks from the interaction between the chemical agent and the exposed workers.

It is the responsibility of Environmental Monitoring to evaluate the risks of exposure by the characterization of the chemical agent in the work environment. Biological Monitoring, on the other hand, pronounces itself over the toxin and body interaction, evaluating human response to the chemical aggression and the body adaptations to the toxic absorption. Biological Exposure Indices (BEI) assume, therefore, a privileged status among exposed workers' health monitoring instruments, as they measure the actual penetrated and absorbed toxic quantity and the effect it produces.

This research study aims to contribute to the definition of a methodological strategy on the utilization of BEI's in evaluating inorganic lead's occupational exposure, more specifically appreciating the zinc protoporphyrin (ZPP) variation, an index that has never been taken under consideration in Portugal until now.

Lead is a natural metal whose ecosystem's levels are mainly due to domestic and industrial anthropogenic activities. Its pollutant capacity is notable, representing a permanent exposure risk shown by its constant presence in the human body, although it has no physiologic function.

Nowadays, lead's applications are countless, turning its professional exposure a huge reality: storage batteries industries, glass industries, plasterers and munitions industries, building construction, ships and motor car maintenance and repairing, ink manufacture, electronics industries, foundries and other soldering activities are, among so many other, realities to attend to.

Respiration is the main cause of human body's inorganic lead absorption, although digestive pathway must not to be ignored. The absorbed particles are transported by blood, essentially bounded to erythrocytes (95%). It is distributed by soft tissues and settled mainly on bone tissues, where it represents approximately 90% of the total body charge and has a high half-life time (more than 20 years). It is not metabolized by the organism, its elimination being effectuated by renal activity and, in smaller scale, through lees, sweat, saliva, nails, hair and maternal milk.

Scientific knowledge shows that concentrations of lead in blood between 20 e 50 µg/dL are susceptible to determine adverse effects in man and able to affect the hematopoietic system, the nervous system, the cardiovascular system, the reproductive system and the immunological system. Nevertheless, there's still much to be learned and clarified about lead's toxicity. The correlation between exposure levels and human's systems and organs alteration levels continues to be a centre of controversies. Still, lead's carcinogenic and mutagenic characteristics continue to be a high demanding research field.

Intoxication by lead and its compounds (saturnism), from occupational origin, is recognized in Portugal as an occupational disease, included in Group 1 - Chemical Agents Caused Diseases, on the Occupational Diseases List.

It is a chronic intoxication caused by a continuous absorption of small doses, throughout a long period of time. Its signs and symptoms are diffuse and imprecise, of great unspecificity, such as loss of appetite, metallic flavor in the mouth, paleness, ailment and fatigue, headaches, myalgia and arthralgia, irritability, thin tremors, constipation, abdominal pain, insomnias, short memory loses and inability to concentrate.

A considered number of BEI's can be used in Periodic Health Monitoring of workers in such exposure conditions. Such BEI (*dose indices* or *effect indices*) provide different meanings and imply different procedures, being Occupational Doctors responsibility, in the context of lead related adverse effects preventive programmes, to select and interpret its information, in order to evaluate the interaction between toxic and organism in a reversible phase of the toxic action.

The present research study involved 180 workers, 110 of which presented blood lead levels (PbB) above or equal to 40 µg/dL. Besides PbB, all workers has been evaluated for zinc protoporphyrin levels (PPZ) and submitted to a haemogram. About 25% of the workers were selected for δ-aminolevulinic urinary acid (ALA-U) determination.

The evaluation of PPZ, by a portable hematofluorometer using capillary blood samples, turned out to be an easy procedure with low costs and total warrantability.

As in regard for ALA-U procedure, it was concluded the necessity of 24 hours urine samples.

This research results underlined a strong connection between ZPP and PbB, which was found to to be stringer and to begin earlier than it was registered for PbB and ALA-U association. The same study also revealed a low association level between PbB and hemoglobin or other hematological indices. It was also verified less than 20% of false

negatives and false positives cases when admitted a ZPP 100 µg/dL cut off value for PbB ≥ 70 µg/dL.

As in result it was concluded that in Health Monitoring Programmes of lead exposed workers, the determination of ZPP in capillary blood using a portable hematofluorometer is adequate, flyable and of preferentially use regarding to ALA-U. It was equally concluded that haemogram utilization is only justifiable if the individual clinical condition demands so. Protocols must include both PPZ and PbB although, in situations of accurate control (environmental, biological and clinical), ZPP may be enough and other indices could be reserved for more profound medical investigations, namely on high level cases or limiting situations. ■

BIBLIOGRAFIA

- ♦ ABBRITTI, et al. – Increased lead absorption in children living in an area with high concentration of ceramic workshops. **La Medicina del Lavoro**, 83: 6 (1992) 576-586
- ♦ ACGIH – AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS – 2000 TLVs and BEIs: based on the documentation of the threshold limits values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati: ACGIH, 2000
- ♦ ACRA, A., et al. – Lead-glazed pottery: a potential health hazard in the Middle East. **The Lancet**, Feb 21, (1981) 433-434
- ♦ AFONSO, A., et al. – Intoxicação pelo chumbo através do vinho: série de 5 casos. **O Médico**, 120 (1989) 68-72
- ♦ AGUILAR, E.M., et al. – Statistical correlation between delta-aminolevulinic acid dehydratase activity and blood lead in exposed and non-exposed human populations: a tentative model. **Archivos de Investigacion Medica**, 15: 2 (1984) 93-103
- ♦ AHMED, N.S., et al. – Assessment of lead toxicity in traffic controllers of Alexandria, Egypt, road intersections. **Archives of Environmental Health**, 42: 2 (1987) 92-95
- ♦ AHN, H-C, et al. – Different effects of serum iron status on the relationship between blood lead and zinc protoporphyrin in lead workers in Korea. **Journal of Occupational Health**, 41 (1999) 166-171
- ♦ ALESSIO, L., et al. – Proposta di protocollo per il monitoraggio biologico e la sorveglianza sanitaria dei lavoratori esposti a piombo inorganico. **La Medicina del Lavoro**, 79: 1 (1988) 78-81
- ♦ ALEXANDER, B.H., et al. – Contrasting associations of blood and semen lead concentrations with semen quality among lead smelter workers. **American Journal of Industrial Medicine**, 34 (1998a) 464-469
- ♦ ALEXANDER, B.H., et al. – Interaction of blood lead and δ -aminolevulinic acid dehydratase genotype on markers of heme synthesis and sperm production in lead smelter workers. **Environmental Health Perspectives**, 106: 4 (1998b) 213-216
- ♦ ALEXANDRINO, B., et al. – Intoxicação pelo chumbo através de vinho conservado em pote de barro vidrado. **O Médico**, 115 (1986) 574-576
- ♦ ALFARO, C., et al. – Prévalence du saturnisme infantile dans les centres de protection maternelle et infantile à Paris. **Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire**, 28 (1993) 23-25
- ♦ ANNEST, J.L., et al. – Chronological trend in blood lead levels between 1976 and 1980. **The New England Journal of Medicine**, 308: 23 (1983) 1373-1377
- ♦ APOSTOLI, P. – Aggiornamenti in tema di tossicologia del piombo. **Annales Instituto Superiore Sanità**, 34: 1 (1998) 5-15

- ◆ APOSTOLI, P.; ALESSIO, L. – Il piombo negli anni 90: “nuove” regole per il più “vecchio” dei tossici ambientali? **La Medicina del Lavoro**, 83: 6 (1992) 539-556
- ◆ APOSTOLI, P.; ALESSIO, L. – Quali prospettive nello studio della tossicologia dei metalli?. **La Medicina del Lavoro**, 81: 5 (1990) 351-362
- ◆ APOSTOLI, P., et al. – Male reproductive toxicity of lead in animals and humans. **Occupational and Environmental Medicine**, 55: 6 (1998) 364-374
- ◆ APOSTOLI, P., et al. – The effect of lead on male fertility: a time to pregnancy (TTP) study. **American Journal of Industrial Medicine**, 38: 3 (2000) 310-315
- ◆ APOSTOLI, P.; MARANELLI, G.; GAFFURI, E. – Incremento dei valori di piombemia e zinco protoporfirina eritrocitaria nei primi anni di lavoro a rischio. **La Medicina del Lavoro**, 77: 6 (1986) 622-627
- ◆ APPEL, B.R., et al. – Potential lead exposures from lead crystal decanters. **American Journal of Public Health**, 82: 12 (1992) 1671-1673
- ◆ ASSENNATO, G., et al. – Sperm count suppression without endocrine dysfunction in lead-exposure men. **Archives of Environmental Health**, 41: 6 (1986) 387-390
- ◆ ATSDR - AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASES REGISTRY – Public Health Statement for Lead. 1997
www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/phs13.html
- ◆ ATSDR - AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASES REGISTRY – U.S. Department of Health & Human Services. Public Health Service. - Toxicological profile for lead. Atlanta, Georgia, 1992
- ◆ AUDRAN, R.; FALCY, M.; MEYER-BISCH, C. – Toxicologie et vigilance industrielle. In **Encycl. Med. Chir., Toxicologie-Pathologie Professionnelle**. Paris: Editions Scientifiques et Médicales Elsevier, 16001 E¹⁰ 3, 1989, 2 p
- ◆ BACHE, C.A., et al. – Epidemiologic study of cadmium and lead in the air of ceramists and dental personnel. **Journal of Toxicology and Environmental Health**, 34 (1991) 423-431
- ◆ BAKER, E.L.; MATTE, T.P. – Surveillance for occupational hazards and disease. In ROSENSTOCK, L.; CULLEN, M.R. – Textbook of clinical and environmental medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1994
- ◆ BARANOWSKA, I. – Lead and cadmium in human placentas and neonatal blood (in a heavily polluted area) measured by graphite furnace atomic absorption spectrometry. **Occupational and Environmental Medicine**, 52 (1995) 229-232
- ◆ BARTUAL SANCHES, J., et al. – Toxicologia laboral basica. Barcelona: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, 1989
- ◆ BASARAN, N.; ÜNDEGER, U. – Effects of lead on immune parameters in occupationally exposed workers. In INTERNATIONAL CONFERENCE, 7-9 June 1999, Gargnano, Italy –

- Lead exposure, reproductive toxicity and carcinogenicity: Abstract Book. Milan: Studio AES – Servizi Congressuali, 1999
- ♦ BELLOTTO, E., et al. – Intossicazione da piombo dovuta al trattamento di manufatti in pietra nell'ambito del restauro architettonico. **La Medicina del Lavoro**, 85: 6 (1994) 507-513
 - ♦ BERGDAHL, I.A. – Lead-binding proteins – a way to understand lead toxicity? **Analisis Magazine**, 26: 6 (1998) M81-M-84
 - ♦ BERGDAHL, I., et al. – Lead concentrations in tibial and calcaneal bone in relation to the history of occupational lead exposure. **Scandinavian Journal of Work Environmental & Health**, 24: 1 (1998a) 38-45
 - ♦ BERGDAHL, I., et al. – Plasma and blood lead in humans: capacity-limited binding to δ -aminolevulinic acid dehydratase and other lead-binding components. **Toxicological Sciences**, 46 (1998b) 247-253
 - ♦ BERNARD, A. – Mechanisms of lead toxicity and carcinogenicity. *In* INTERNATIONAL CONFERENCE, 7-9 June 1999, Gargnano, Italy – Lead exposure, reproductive toxicity and carcinogenicity: Abstract Book. Milan: Studio AES – Servizi Congressuali, 1999
 - ♦ BERNARD, A.; LAUWERYS, R. – La surveillance biologique de l'exposition aux toxiques industriels. **Archives des Maladies Professionnels**, 50: 1 (1989) 101-107
 - ♦ BIRD, T; WALLACE, D.; LABBÉ, R.F. – The porphyria, plumbism, pottery puzzle. **Journal of the American Medical Association**, 247: 6 (1982) 813-814
 - ♦ BLUMBERG, W.E., et al. – Zinc protoporphyrin level in blood determined by a portable hematofluorometer: a screening device for lead poisoning. **Journal of Laboratorial and Clinical Medicine**, 89: 4 (1977) 712-723
 - ♦ BOFFETTA, P., et al. – Current perspectives on occupational cancer risks. **International Journal of Occupational and Environmental Health**, 1: 3 (1995) 315-325
 - ♦ BO-JIAN, W., et al. – Blood lead dynamics of lead-exposed pregnant women and its effects on fetus development. **Biomedical and Environmental Sciences**, 9 (1996) 41-45
 - ♦ BOOHER, L.E. – Lead exposure in a ship overhaul facility during paint removal. **American Industrial Hygiene Association Journal**, 49: 3 (1988) 121-127
 - ♦ BORJA-ABURTO et al. – Blood lead and the risk of adverse reproductive outcomes. *In* INTERNATIONAL CONFERENCE, 7-9 June 1999, Gargnano, Italy – Lead exposure, reproductive toxicity and carcinogenicity: Abstract Book. Milan: Studio AES – Servizi Congressuali, 1999
 - ♦ BOTTA, A., et al. – Dépistage de l'imprégnation saturnine. **Revue de Médecine du Travail**, Tome XVII: 1 (1990) 7-12
 - ♦ BRAITHWAITE, R.A.; BROWN, S.S. – Clinical and sub-clinical lead-poisoning: a laboratory perspective. **Human Toxicology**, 7 (1988) 503-513

- ◆ BRAUNWALD, E., et al. – Harrison Medicina Interna. 15ª edição. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2002
- ◆ BRITO, J.A. – Fluorescência de raios X *in vivo* aplicada ao estudo da concentração de chumbo ósseo – contributo para modelos da toxicocinética do chumbo. Faculdade de Ciências. Universidade de Lisboa, 2000
Dissertação para a obtenção do grau de Doutor em Biofísica pela Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa
- ◆ BROWNSON, R.C.; PETITI, D.B. – Applied epidemiology: theory to practice. New York: Oxford University Press, 1998
- ◆ BRUNET, M., et al. – Valoración de la actividad pirimidina 5'nucleotidasa eritrocitaria en la detección y diagnóstico temprano del saturnismo: estudio comparativo com la cinc-protoporfirina. **Medicina Clínica**, 91 (1988) 521-524
- ◆ BUCHHEIM, K., et al. – Miopathy: a possible effect of chronic low level lead exposure. **Neuro Toxicology**, 19: 4-5 (1998) 539-546
- ◆ BUHRMANN, E.; MENTZER, W.C.; LUBIN, B.H. – The influence of plasma bilirubin on zinc protoporphyrin measurement by a hematofluorimeter. **Journal of Laboratorial and Clinical Medicine**, 91: 4 (1978) 710-716
- ◆ CALDEIRA, C., et al. – Limites de aplicabilidade da determinação do ácido δ -aminolevulínico urinário como teste screening na avaliação da intoxicação profissional pelo chumbo. **Cadernos de Saúde Pública**, 16: 1 (2000) 225-230
- ◆ CAMPAGNA, D., et al. – Environmental lead exposure and activity of delta-aminolevulinic acid dehydratase (ALA-D) in maternal and cord blood. **Toxicology**, 134: 2-3 (1999) 143-152
- ◆ CARDENAS, A., et al. – Markers of early renal changes induced by industrial pollutants. II application to workers exposed to lead. **British Journal of Industrial Medicine**, 50 (1993) 29-36
- ◆ CARTON, B.; JEANDEL, B. – Le risque saturnin: informations fournies par la base de données COLCHIC. **Cahiers de Notes Documentaires**, 151 (1993, 2º Trim)
- ◆ CARTÓN SÁNCHEZ, J.A., et al. – Utilidad de diez parámetros bioquímicos y curvas dosis/respuesta en el diagnóstico de 68 casos de intoxicación aguda por plomo inorgánico. **Medicina Clínica**, 84: 12 (1985) 465-469
- ◆ CAVALLERI, A.; MINOIA, C. – Lead level of whole blood and plasma in workers exposed to lead stearate. **Scandinavian Journal of Work Environmental & Health**, 13 (1987) 218-220
- ◆ CCE – Valores-limite de exposição profissional: relatórios de critérios: directrizes sobre conteúdo e apresentação. Luxemburgo: Serviço de Publicações Oficiais das Comunidades Europeias, 1992 (Série Saúde e Segurança; EUR 13776 pt)

- ♦ CE – Mémento pour l'évaluation des risques professionnels. Luxembourg: Office des Publications Officielles des Communautés Européennes, 1996 (Santé et Sécurité)
- ♦ CEC – Lead: Report of a Scientific Expert Group on Occupational Exposure Limits. Luxembourg: Health and Safety Directorate, Directorate-Generale Employment, Industrial and Social Affairs, 1993 (SEG/CDO/47)
- ♦ CEZARD, C., et al. – Influence of the degree of exposure to lead on relations between alcohol consumption and the biological indices of lead exposure: epidemiological study in a lead acid battery factory. **British Journal of Industrial Medicine**, 49: 9 (1992) 645-647
- ♦ CHAVALITNITIKUL, C.; LEVIN, L.; CHEN, L-C – Study and models of total lead exposures of battery workers. **American Industrial Hygiene Association Journal**, 45: 12 (1984) 802-808
- ♦ CHERCHI, P., et al. – Occupational lead exposure, G-6-PD deficiency and β -thalassemia trait. **La Medicina del Lavoro**, 78: 1 (1987) 75-85
- ♦ CHIA, K.S.; CHIA, S.E.; JEYARATNAM, J. – The effect of smoking cessation on inorganic blood lead levels. **Journal of Occupational Medicine**, Singapore, 3: 1 (1991) 34-37
- ♦ CHIA, K.S.; ONG, C.N.; JEYARATNAM, J. – Renal tubular function of lead exposed workers. **Journal of Occupational Medicine**, Singapore, 3: 1 (1991) 38-40
- ♦ CHIA, S.E.; CHIA, K.S.; ONG, C.N. – Ethnic differences in blood lead concentration among workers in a battery manufacturing factory. **Annals Academy of Medicine**, 20: 6 (1991) 758-761
- ♦ CHISOLM, J.J., et al. – A simple protoporphyrin assay-microhematocrit procedure as a screening technique for increased lead absorption in young children. **The Journal of Pediatrics**, 84: 4 (1974) 490-496
- ♦ CHRISTTOFFERSSON, J.O., et al. – Decrease of skeletal lead levels in man after end of occupational exposure. **Archives of Environmental Health**, 41: 5 (1986) 312-318
- ♦ CHUANG, H-Y, et AL. – Relationship of blood lead levels to personal hygiene habits in lead battery workers: Taiwan, 1991-1997. **American Journal of Industrial Medicine**, 35 (1999) 595-603
- ♦ CLAUDIO, L., et al – A murine model of genetic susceptibility to lead bioaccumulation. **Fundamental and Applied Toxicology**, 35 (1997) 84-90
- ♦ CLAYTON, G.D.; CLAYTON, F.E. – Patty's industrial hygiene and toxicology. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons, 1982
- ♦ COHEN, C.J., et al. – Epidemiology of lead poisoning: a comparison between urban and rural children. **Journal of the American Medical Association**, 226: 12 (1973) 12

- ◆ COOK L.R.; ANGLE, C.R.; STOHS, S.J. – Erythrocyte arginase, pyrimidine 5'-nucleotidase (P5N) and deoxypyrimidine 5'-nucleotidase (dP5N) as indices of lead exposure. **British Journal of Industrial medicine**, 43 (1986) 387-390
- ◆ COOK, M., et al. – Assessment of blood lead levels in children living in a historic mining and smelting community. **American Journal of Epidemiology**, 137: 4 (1993) 447-455
- ◆ CORY-SLECHTA, D.A. – Alterations in tissue Pb distribution and hematopoietic indices during advanced age. **Archives of Toxicology**, 64: 1 (1990) 31-37
- ◆ COSCIA, G.C.; DISCALZI, G.; PONZETTI, C. – Immunological aspects of occupational lead exposure. **La Medicina del Lavoro**, 78: 5 (1987) 360-364
- ◆ CULLEN, M.R.; ROSENSTOCK, L. – Principles and practice of occupational and environmental medicine. In ROSENSTOCK, L.; CULLEN, M.R. – Textbook of clinical and environmental medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1994
- ◆ CUNEY, T., et al. – Evaluation et surveillance de l'exposition au plomb des militaires français à Mitrovica, Kosovo. **Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire**, 34 (2002) 165-167
- ◆ DALLY, S. – Plomb et santé: quelques données récentes. INRS. **Documents pour le Medecin du Travail**, 33 (1988) 9-15
- ◆ DARNELL, J.; LODISH, H.; BALTIMOR, D. – Molecular Cell Biology. 2nd edition. New York: Scientific American Books, 1990
- ◆ DAVIDSON, K.A. – Toxicity summary for lead (inorganic). Oak Ridge, Tennessee: Oak Ridge National Laboratory, 1994
- ◆ DAVIS, M.L.; CORNWELL, D.A. – Introduction to Environmental Engineering. 2nd edition. Singapore: McGraw-Hill International Editions, 1991
- ◆ DECRETO-LEI nº 274/89. D.R. I Série. 191 (89-08-21) 3433-3439 - Protecção dos trabalhadores contra os riscos resultantes da exposição a chumbo
- ◆ DECRETO-LEI nº 290/2001. D.R. I Série. 266 (01-11-16) 7330-7336 – Protecção da segurança e saúde dos trabalhadores contra os riscos ligados à exposição a agentes químicos no trabalho e valores limite de exposição profissional a agentes químicos
- ◆ DECRETO REGULAMENTAR nº 6/2001. D.R. I Série B. 104 (01-05-05) 2613-2638 – Lista das doenças profissionais
- ◆ DE KORT, W.L.A.M., et al. – Occupational exposure to lead and blood pressure: a study in 105 workers. **American Journal of Industrial Medicine**, 11 (1987) 145-156
- ◆ DERAZNE, E., et al. – Monitoring blood lead levels in workers overexposed to occupational lead: an analysis of Israeli data. **American Journal of Industrial Medicine**, 29 (1996) 187-193

- ◆ DESILVA, P.E. – Determination of lead in plasma and studies on its relationship to lead in erythrocytes. **British Journal of Industrial medicine**, 38 (1981) 209-217
- ◆ DÉSOILLE, H.; SCHERRER, J.; TRUHAUT, R. – Précis de Médecine du Travail. 5ème ed.. Paris: Masson, 1987
- ◆ DUC, M.; KAMINSKY, P.; KLEIN, M. – Intoxication par le plomb et ses sals. In **Encycl. Med. Chir., Toxicologie-Pathologie Professionnelle**. Paris: Editions Techniques, 1994, 1-10
- ◆ DUYDU, Y., et al. – Urinary excretion of total and inorganic lead in tetraethyllead exposed workers. **Environmental Contamination and Toxicology**, 60 (1998) 395-401
- ◆ DUYDU, Y.; VURAL, N. – Urinary excretion of lead and δ -aminolevulinic acid in workers occupationally exposed to tetraethyl lead. **Biological Trace Element Research**, 63 (1998) 185-194
- ◆ DYER, J., et al. – Plumboporphyria (ALA deficiency) in a lead worker: a scenario for potential diagnostic confusion. **British Journal of Industrial Medicine**, 50 (1993) 1119-1121
- ◆ E.C. – Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE): opinion on Lead Danish Notification 98/595/DK: expressed at the 15th CSTEE plenary meeting. Brussels: Directorate-General Health and Consumer Protection, 2000 (B2/JCD/csteeop/PbDK50500/D00)
- ◆ EISINGER, J., et al. – Zinc protoporphyrin in blood as a biological indicator of chronic lead intoxication. **Journal of Environmental Pathology and Toxicology**, 1 (1978) 897-910
- ◆ EMEP, Co-operative Programme for Monitoring and Evaluation of the Long Range Transmission of Air Pollutants in Europe. Heavy Metals / Emissions. 2002
www.msceast.org/hms/index.html
- ◆ ERKKILÄ, J., et al. – In vivo measurements of lead in bone at four anatomical sites: long term occupational and consequent endogenous exposure. **British Journal of Industrial Medicine**, 49 (1992) 631-644
- ◆ ERNHART, C.B., et al. – Intrauterine exposure to low levels of lead: the status of the neonate. **Archives of Environmental Health**, 41: 5 (1986) 287-291
- ◆ ERSLEV, A.J. – Clinical manifestations of erythrocyte disorders. In WILLIAMS, W.J., ET AL – Hematology. 3rd edition. New York: McGraw-Hill Book Company, 1983
- ◆ ESPAÑA. MINISTERIO DEL TRABAJO Y ASUNTOS SOCIALES. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo – NT 160: La ZPP como marcador biológico en la detección precoz y diagnosis del saturnismo. Barcelona: INSHT, 1987 (Notas Técnicas de Prevención; 160)
www.mtas.es/insht/ntp/ntp_160.htm

- ◆ ESPAÑA. MINISTERIO DEL TRABAJO Y ASSUNTOS SOCIALES. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo – NT 165: – Plomo: normas para su evaluación y control. Barcelona: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, 1986 (NTP 165)
- ◆ FAIRBANKS, V.F.; BENTLER, E. – Metabolism of iron. *In* WILLIAMS, W.J., ET AL – Hematology. 3rd edition. New York: McGraw-Hill Book Company, 1983
- ◆ FAIRBANKS, V.; KLEE, G. – Biochemical aspects of hematology. *In* BURTIS, C.; ASHWOOD, E. - Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994
- ◆ FANNING, D. – A mortality study of lead workers, 1926-1985. **Archives of Environmental Health**, 43: 3 (1988) 247-251
- ◆ FARANT, J-P.; WIGFIELD, D.C. – Biomonitoring lead exposure with δ -aminolevulinate dehydratase (ALA-D) activity ratios. **International Archives of Occupational and Environmental Health**, 51 (1982) 15-24
- ◆ FARIA, M.; UVA, A. – Diagnóstico e prevenção das doenças profissionais: algumas reflexões. **Jornal da Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa**, CLII: 9 e 10 (1988) 360-371
- ◆ FERGUSON, C.; KERN, M.; AUDESIRK, G. – Nanomolar concentrations of inorganic lead increase Ca^{2+} efflux and decrease intracellular free Ca^{2+} ion concentrations in cultured rat hippocampal neurons by a calmodulin-dependent mechanism. **Neuro Toxicology**, 21: 3 (2000) 365-378
- ◆ FERNANDEZ, E.G.; GONZALEZ, M.D.; ARANA, J.M. – Consideraciones para la evaluación fiable de la intoxicación por plomo inorgánico. **Medicina y Seguridad del Trabajo**, Tomo XXX: 120 (1982) 232-247
- ◆ FERRIER V. - Surveillance biologique: une nouvelle frontière. **Travail et Sécurité**, 11 (1997) 13-18
- ◆ FISCHBEIN, A. – Lead poisoning: I. some clinical and toxicological observations on the effects of occupational lead exposure among firearms instructors. **Israel Journal of Medical Sciences**, 28: 8-9 (1992) 560-572
- ◆ FISCHBEIN, A., et al. – Fluorometric zinc protoporphyrin determination in blood: a practical method for the detection of chronic lead poisoning. New Jersey: City University of New York. Mount Sinai School of Medicine. Environmental Sciences Laboratories. Department of Community Medicine, (1982)
- ◆ FISCHBEIN, A., et al. – Lead poisoning from art restoration and pottery work: unusual exposure source and household risk. **Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology**, 11: 1 (1992) 7-11
- ◆ FISCHBEIN, A., et al. – The immune system as target for subclinical lead related toxicity. **British Journal of Industrial Medicine**, 50 (1993) 185-186

- ♦ FISHER-FISCHBEIN, J., et al. – Correlation between biochemical indicators of lead exposure and semen quality in a lead-poisoned firearms instructor. **Journal of the American Medical Association**, 257: 6 (1987) 803-805
- ♦ FLEGAL, A.R.; SMITH, D.R. – Lead level in preindustrial humans. **The New England Journal of Medicine**, 326: 19 (1992) 1293-1294
- ♦ FOWLER, B.A. – Roles of lead-binding proteins in mediating lead bioavailability. **Environmental Health Perspectives**, 106: 6 (1998) 1585-1587
- ♦ FRADA, J.J.C. – Guia pratico para elaboração e apresentação de trabalhos científicos. 8ª edição. Lisboa: Edições Cosmos, 1997
- ♦ FRANCE. Direction Générale de la Santé. Le Plomb. Paris: Sous Direction de la Gestion des Risques des Millieux, 2001
www.sante.gouv.fr
- ♦ FRANCE. FACULTÉ DE MÉDECINE DE RENNES. Institut Universitaire de Médecine du Travail de Rennes – Intoxication professionnelle par le plomb. Rennes: IUM du Travail, 1997
www.chu-rouen.fr/ssf/pathol/intoxicationplomb
- ♦ FREWIN, R.J.; SMITH, A.G. – The diagnosis and treatment of iron deficiency anaemia. **Hematology**, 1 (1996) 259-266
- ♦ FROMM, P., et al. – Predictive value of determinations of zinc protoporphyrin for increased blood lead concentrations. **Clinical Chemistry**, 44: 6 (1998) 1283-1288
- ♦ FROMM, P., et al. – The value of urinary lead measurements in the periodic examination of battery workers. **Israel Journal of Occupational Health**, 1 (1995) 27-32
- ♦ FRUMKIN, H.; GERR, F. – Dimercaptosuccinic acid in the treatment of depression following lead exposure. **American Journal of Industrial Medicine**, 24 (1993) 701-706
- ♦ FUJITA, H.; ISHIARA, N. – Evidence of the induction of de novo synthesis of δ -aminolaevulinic acid dehydratase by lead. **British Journal of Industrial Medicine**, 45 (1988) 710-712
- ♦ FUKUI, Y., et al. – Urinary lead as a possible surrogate of blood lead among workers occupationally exposed to lead. **International Archives of Occupational and Environmental Health**, 72 (1999) 516-520
- ♦ GALLO, M.A. – History and scope of toxicology. In KLAASSEN, C.D., ET AL. – Cassarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. 5th ed. Cap. 1. New York: McGraw-Hill, 1996
- ♦ GIGNOUX, L., et al. Forme brachiale de neuropathie motrice par intoxication au plomb. **Révue de Neurologie**, 154: 11 (1998) 771-773
- ♦ GODWIN, H.A., et al. – Why lead is toxic ? Unraveling the molecular mechanism(s) of lead poisoning. **Journal of Inorganic Chemistry**, 74 (1999) 26

- ◆ GONÇALVES, O.M. – A criança e o chumbo. Porto: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, 1997
Dissertação de candidatura ao grau de Doutor apresentada ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto
- ◆ GONZÁLEZ, E.; UGARTE, M.C.; TEJEDOR, J.N. - Toxicocinetica Aplicada a la Higiene Industrial. Madrid: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, 1988
- ◆ GOTT, R.; DUGGAN, S.; ROBERTS, R. – Research into understanding scientific evidence.
www.dur.ac.uk/~dedOrg/Evidence/cofev.htm (09-02-2002)
- ◆ GOYER, R.A. – Lead. In KLAASSEN, C.D., ET AL. – Cassarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. 5th ed. Cap. 23. New York: McGraw-Hill, 1996
- ◆ GRANDJEAN, P., et al. – Delayed blood regeneration in lead exposure: an effect on reserve capacity. **American Journal of Public Health**, 79: 10 (1989) 1385-1388
- ◆ GRANDJEAN, P.; JORGENSEN, P.J. – Retention of lead and cadmium in prehistoric and modern human teeth. **Environmental Research**, 53 (1990) 6-15
- ◆ GRANDJEAN, P.; JORGENSEN, P.J.; VISKUM, S. – Temporal and interindividual variation in erythrocyte zinc-protoporphyrin in lead exposed workers. **British Journal of Industrial Medicine**, 48: 4 (1991) 154-257
- ◆ GRANDJEAN, P.; LINTRUP, J. – Erythrocyte-zn-protoporphyrin as an indicator of lead exposure. **Scandinavian Journal of Clinical Laboratorial Investigation**, 38 (1978) 669-675
- ◆ GRANDJEAN, P.; LINTRUP, J. – Sources of variation in fluorometry of zinc protoporphyrin in blood. **Scandinavian Journal of Environmental Health**, 7 (1981) 311-312
- ◆ GRAVES, A.B., et al. – Occupational exposures to solvents and lead as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. **International Journal of Epidemiology**, 20: 2 (1991) S58-S61
- ◆ GRAZIANO, J.H. – Validity of lead exposure markers in diagnosis and surveillance. **Clinical Chemistry**, 40: 7 (1994) 1387-1390
- ◆ GREGUS, Z.; KLAASSEN, C.D. – Mechanisms of toxicity. In KLAASSEN, C.D., ET AL. – Cassarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. 5th ed. Cap. 3. New York: McGraw-Hill, 1996
- ◆ GRUNDER, F.I.; MOFFIT, A.E. – Blood as a matrix for biological monitoring. **American Industrial Hygiene Association Journal**, 43 (1982) 271-274
- ◆ GUILÉMIN, M. - Hygiène du travail et prévention des risques: une science complémentaire à la médecine du travail. In **Encycl. Med. Chir., Toxicologie-Pathologie Professionnelle**. Paris: Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, 16-670-10, 2002, 7 p

- ♦ GUILLOT HERNANDEZ, I.; PASCUAL BENES, A.; OSSA DE BASCARÁN, R. – ZPP y saturnismo: resúmenes bibliográficos. INSHT. Ministerio de Trabajo y Seguridad Social. Madrid, 1985 (1985/33)
- ♦ GULSON, B.L., et al. – Blood lead-urine lead relationships in adults and children. **Environmental Research**, 78: 2 (1998a) 152-160
- ♦ GULSON, B.L., et al. – Contribution of lead in wine to the total dietary intake of lead in humans with and without a meal: a pilot study. **Journal of Wine Research**, 9: 1 (1998b) 5-14
- ♦ GULSON, B.L., et al. – Impact of diet on lead in blood and urine in female adults and relevance to mobilization of lead from bone stores. **Environmental Health Perspectives**, 107: 4 (1999a) 257-263
- ♦ GULSON, B.L., et al. – Relationships of lead in breast milk to lead in blood, urine and diet of the infant mother. In INTERNATIONAL CONFERENCE, 7-9 June 1999, Gargnano, Italy – Lead exposure, reproductive toxicity and carcinogenicity: Abstract Book. Milan: Studio AES – Servizi Congressuali, 1999b
- ♦ HAI-WANG, T., et al. – Alterations of monoamine metabolites and neurobehavioral function in lead-exposed workers. **Biomedical and Environmental Sciences**, 8 (1995) 23-29
- ♦ HAKIM, R.B. et al. – Occupational lead exposure and strabismus in offspring: a case-control study. **American Journal of Epidemiology**, 133: 4 (1991) 351-356
- ♦ HALEY, T.J. – Saturnism, pediatric and adult. **Clinical Toxicology**, 4: 1 (1971) 11-29
- ♦ HÄNNINEN, H., et al. – Occupational exposure to lead and neuropsychological dysfunction. **Occupational Environmental Medicine**, 55 (1998) 202-209
- ♦ HANSEN, G., et al. – The role of zinc-protoporphyrin in screening for lead, vanadium and cadmium poisoning. **Annales de Biochimie Clinique**, 29: 1 (1990) 1-3
- ♦ HARADA, K.; MIURA, H. – Free erythrocyte protoporphyrin (FEP) and zinc protoporphyrin (ZnP) as biological parameters for lead poisoning. **International Archives of Occupational and Environmental Health**, 53 (1984) 365-377
- ♦ HARBISON, R.D. – Hamilton & Hardy's Industrial Toxicology. 5th ed.. St. Louis, Missouri: Mosby-Year Book, 1998
- ♦ HARPER, M. – Possible toxic metal exposure of prehistoric bronze workers. **British Journal of Industrial Medicine**, 44 (1987) 652-656
- ♦ HASTKA, J., et al. – Central role of zinc protoporphyrin in staging iron deficiency. **Clinical Chemistry**, 40:5 (1994) 768-773
- ♦ HEICHEL, G.H.; HANKIN, L.H.; BOTSFORD, R.A. – Lead in paper: a potential source of food contamination. **Journal of Milk and Food Technology**, 37: 10 (1974) 499-503

- ◆ HERNBERG, S. – Historical aspects of lead toxicity. *In* INTERNATIONAL CONFERENCE, 7-9 June 1999, Gargnano, Italy – Lead exposure, reproductive toxicity and carcinogenicity: Abstract Book. Milan: Studio AES – Servizi Congressuali, 1999
- ◆ HERTZ-PICCIOTTO, I.; CROFT, J. – Review of the relation between blood lead and blood pressure. **Epidemiologic Reviews**, 15: 2 (1993) 352-373
- ◆ HERVÉ-BAZIN, B. – Risques chimiques et détermination des valeurs limites d'exposition. *In* **Encycl. Med. Chir., Toxicologie-Pathologie Professionnelle**. Paris: Editions Scientifiques et Médicales Elsevier, 16-685-A-10, 2002, 12 p
- ◆ HIGASHIKAWA, K., et al. – Blood lead level to induce significant increase in urinary δ -aminolevulinic acid level among lead-exposed workers: a statistical approach. **Industrial Health**, 38 (2000) 181-188
- ◆ HILLIARD, A.; RAMESH, A.; ZAWIA, N.H. – Correlation between lead-induced changes in cerebral ornithine decarboxylase and protein kinase C activities during development and in cultured PC 12 cells. **International Journal of Development Neuroscience**, 17: 8 (1999) 777-785
- ◆ HODGKINS, D.G., et al. – A longitudinal study of the relation of lead in blood to lead in air concentrations among battery workers. **British Journal of Industrial Medicine**, 49 (1992) 241-248
- ◆ HODGKINS, D.G., et al. – Influence of high past lead-in-air exposures on the lead-in-blood levels of lead-acid battery workers with continuing exposure. **Journal of Occupational Medicine**, 33: 7 (1991a) 797-803
- ◆ HODGKINS, D.G., et al. – The effect of airborne lead particle size on worker blood-lead levels: an empirical study of battery workers. **Journal of Occupational Medicine**, 33: 12 (1991b) 1265-1273
- ◆ HODGKINSON, E.; GLASS, B. – Guidelines for the medical surveillance of lead workers. Wellington, New Zeland: Occupational Safety and Health Service. Department of Labour, 1994
- ◆ HOET, P. – General principles. *In* WHO – Biological Monitoring of chemical exposure in the workplace. Geneva: WHO, 1996, 1-19
- ◆ HOLMBERG, B., et al. – Principios generales de la toxicologia: definiciones y conceptos. *In* OIT – Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo. Madrid: Oficina Internacional del Trabajo, 1998
- ◆ HORIGUCHI, S., et al. – A 40-year review of health of workers at a lead reclamation factory. **Journal Science of Labour**, 69:1 (1993) 1-12
- ◆ HORIGUCHI, S., et al. – Erythrocyte deformability in workers exposed to lead. **Osaka City Medical Journal**, 37: 2 (1991) 149-154
- ◆ HRYHORCZUK, D.O., et al. – Elimination kinetics of blood lead in workers with chronic lead intoxication. **American Journal of Industrial Medicine**, 8, (1985a) 33-42

- ◆ HRYHORCZUK, D.O., et al. – The fall of zinc protoporphyrin levels in workers treated for chronic lead intoxication. **Journal of Occupational Medicine**, 27, (1985b) 816-820
- ◆ HU, H. – Bone lead as a new biological marker of lead dose: recent findings and implications for public health. **Environmental Health Perspectives**, 106: 4 (1998) 961-967
- ◆ HU, H. – Intoxicação por metais pesados. In BRAUNWALD, E., et al. – Harrison Medicina Interna. 15ª edição. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2002
- ◆ HU, H.; PEPPER, L.; GOLDMAN, R. – Effect of repeated occupational exposure to lead, cessation of exposure and chelation on levels of lead bone. **American Journal of Industrial Medicine**, 20 (1991) 723-735
- ◆ HURÉ, P.; TRIOLET, J. – Principes généraux de la prévention technique du risque chimique. In **Encycl. Med. Chir., Toxicologie-Pathologie Professionnelle**. Paris: Editions Scientifiques et Médicales Elsevier, 16-685-C, 2002, 7 p
- ◆ IGLESIA HUERTA, A., et al. – Epidemiologia Laboral. Madrid: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, 1992
- ◆ ILZSG - INTERNATIONAL LEAD AND ZINC STUDY GROUP – Lead Statistics, 2002
www.ilzsg.org/ilzsgframe.htm
- ◆ INRS – INSTITUT NATIONALE DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE – Indicateurs biologiques d'exposition: principes de base et valeurs-guide utilisables en France. Groupe scientifique pour la surveillance des atmospheres de travail, 1997
www.inrs.fr/dossiers/IBE_intro
- ◆ INRS – INSTITUT NATIONALE DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE - Valeurs limites d'exposition professionnelle aux substances dangereuses de l'ACIGH aux États-Unis et de la Commission MAK en Allemagne. **Cahiers de Notes Documentaires**, 163 (1996) 197-227
- ◆ INTERNATIONAL CONFERENCE, 7-9 June 1999, Gargnano, Italy – Lead exposure, reproductive toxicity and carcinogenicity: Abstract Book. Milan: Studio AES – Servizi Congressuali, 1999
- ◆ IPCS – INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY – Biomarkers in risk assessment: validity and validation. Geneva: WHO, 2001. – XIV (Environmental Health Criteria; 214)
- ◆ IPCS – INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY – Human exposure assessment. Geneva: WHO, 2000. – XXX (Environmental Health Criteria; 222)
- ◆ IPCS – INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY – Inorganic lead. Geneva: WHO, 1995 (Environmental Health Criteria 165)
- ◆ IPCS – INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY – Principles for the assessment of risks to human health from exposure to chemicals. Geneva: WHO, 1999. – XX (Environmental Health Criteria; 210)

- ♦ IPQ – Norma Portuguesa NP 405-1: Informação e Documentação: Referências Bibliográficas: documentos impressos. Monte da Caparica: Instituto Português da Qualidade, 1994
- ♦ IRGENS, A., et al. – Reproductive outcome in offspring of parents occupationally exposed to lead in Norway. **American Journal of Industrial Medicine**, 34 (1998) 431-437
- ♦ JACOBS, J.M., et al. – Formation of zinc protoporphyrin in cultured hepatocytes: effects of ferrochelatase inhibition, iron chelation or lead. **Toxicology**, 125 (1998) 95-105
- ♦ JAFFE, E.K., et al. –An artificial gene for human uroporphobilinogen synthase allows comparison of an allelic variation implicated in susceptibility to lead poisoning. **Journal of Biological Chemistry**, 275: 4 (2000) 2619-2626
- ♦ JALBERT, M., et al. – Risque saturnin des operations de microsoudure en électronique. **Archives des Maladies Professionnelles**, 55: 8 (1994) 589-594
- ♦ JEYARATNAM, J., et al. – Neuropsychological studies on lead workers in Singapore. **British Journal of Industrial Medicine**, 43 (1986) 626-629
- ♦ JINBAI, S.; JINPING, W.; JIANYE, L. – Effects of lead exposure on porphyrin metabolism indicators in smelter workers. **Biomedical and Environmental Sciences**, 5 (1992) 76-85
- ♦ JOSELOW, M.M.; FLORES, J. – Application of the zinc protoporphyrin (ZP) test as a monitor of occupational exposure to lead. **American Industrial Hygiene Association Journal**, 38 (1977) 63-66
- ♦ JUNG, K-Y, et al. – Renal dysfunction indicators in lead exposed workers. **Journal of Occupational Health**, 40 (1998) 103-109
- ♦ KAMMHOLZ, L.P., et al. – Rapid protoporphyrin quantitation for detection of lead poisoning. **Pediatrics**, 50: 4 (1972) 625-631
- ♦ KAPLAN, B.H. – Synthesis of heme. In WILLIAMS, W.J., ET AL – Hematology. 3rd edition. New York: McGraw-Hill Book Company, 1983
- ♦ KARACIC, V.; PRPIC-MAJIC, D.; TELISMAN, S. – The relationship between zinc protoporphyrin (ZPP) and free erythrocyte protoporphyrin (FEP) in lead-exposed individuals. **International Archives of Occupational and Environmental Health**, 47: 2 (1980) 165-177
- ♦ KAYE, W.E.; NOVOTNI, T.E.; TUCKER, M. – New ceramics-related industry implicated in elevated blood lead levels in children. **Archives of Environmental Health**, 42 (1987) 161-164
- ♦ KENTNER, M.; FISCHER, T. – Exposure to lead at work: significance of different biomonitoring parameters. **Occupational Hygiene**, vol 1 (1994) 219-240
- ♦ KESER-STANKOVIC, M., et al. – Comparative values of enzymatological and hematological tests early exposure to lead. **Folia Medica**, Vol. XVII (1982) 99-104

- ◆ KHALIL-MANESH, F., et al. – Experimental model of lead nephropathy: I. Continuous high-dose lead administration. **Kidney Experimental**, 41 (1992a) 1192-1203
- ◆ KHALIL-MANESH, F., et al. – Experimental model of lead nephropathy: II. Effect of removal from lead exposure and chelation treatment with dimercaptosuccinic acid (DMSA). **Environmental Research**, 58 (1992b) 35-54
- ◆ KHALIL-MANESH, F.; GONICK, H.C.; COHEN, A.H. – Experimental model of lead nephropathy. III. Continuous low-level lead administration. **Archives of Environmental Health**, 48: 4 (1993) 271-278
- ◆ KIM, Y., et al. – Evaluation of lead exposure in workers at a lead-acid factory in Korea: with focus on activity of erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase (P5N). **Occupational and Environmental Medicine**, 52 (1995) 484-488
- ◆ KIM, Y., et al. – Nephropaty in chronic lead poisoning. **Journal of Occupational Health**, 40: 1 (1998) 81-82
- ◆ KLAASSEN, C.D., et al. – Cassarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1996
- ◆ KLEIN, M., et al. – Lead poisoning secondary to hyperthyroidism: report of two cases. **European Journal of Endocrinology**, 138: 2 (1998) 185-188
- ◆ KONONEN, D.W. – First year changes in blood lead and zinc protoporphyrin levels within two groups of occupational lead workers. **American Industrial Hygiene Association Journal**, 52: 4 (1991) 177-182
- ◆ KONONEN, D.W.; KINTNER, H.J.; BIVOL, K.R. – Air lead exposures and blood lead levels within a large automobile manufacturing workforce. **Archives of Environmental Health**, 44: 4 (1989) 244-251
- ◆ KRISTENSEN, P., et al. – Perinatal outcome among children of men exposed to lead and organic solvents in the printing industry. **American Journal of Epidemiology**, 137: 2 (1993) 134-144
- ◆ KRISTENSEN, T.S. – Cardiovascular diseases and the work environment. **Scandinavian Journal of Environmental Health**, 15 (1989) 345-264
- ◆ LABBÉ, R.F. – History and background of protoporphyrin testing. **Clinical Chemistry**, 23: 2 (1977) 256-259
- ◆ LABBÉ, R.F.; VREMAN, H.J.; STEVENSON, D.K. – Zinc protoporphyrin: a metabolite with a mission. **Clinical Chemistry**, 45:12 (1999) 2060-2072
- ◆ LABRÈCHE, F.P.; P'AN, A.Y.S. – La valeur relative de certains tests de dépistage du saturnisme selon le degré d'exposition au plomb. **Revue d'Epidémiologie et Santé Publique**, 32 (1984) 322-329
- ◆ LADOU, J. – Occupational Medicine. San Francisco: Appleton & Lange, 1990

- ◆ LAMOLA, A.A.; JOSELOW, M.; YAMANE, T. – Zinc protoporphyrin (ZPP): a simple, sensitive, fluorometric screening test for lead poisoning. **Clinical Chemistry**, 21: 1 (1975) 93-97
- ◆ LAMOLA, A.A.; YAMANE, T. – Zinc protoporphyrin in the erythrocytes of patients with lead intoxication and iron deficiency anemia. **Science**, 186 (1974) 936-938
- ◆ LANDRIGAN, P.J. – Lead. In ROSENSTOCK, L.; CULLEN, M.R. – Textbook of clinical and environmental medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1994
- ◆ LANDRIGAN, P.J. – Lead in the modern workplace. **American Journal of Public Health**, 80: 8 (1990) 907-908
- ◆ LANDRIGAN, P.J. – Strategies for epidemiologic studies of lead in bone in occupationally exposed populations. **Environmental Health Perspectives**, 91 (1991) 81-86
- ◆ LANDRIGAN, P.J. – Toxicity of lead at low dose. **British Journal of Industrial Medicine**, 46 (1989) 593-596
- ◆ LANDRIGAN, P.J.; TODD, A.C. – Direct measurement of lead in blood: a promising biomarker. **Journal of the American Medical Association**, 271: 3 (1994) 239-240
- ◆ LANE, R.E. – The care of the lead worker. **British Journal of Industrial Medicine**, 50 (1993) 193-212
- ◆ LAUWERYS, R. – Occupational toxicology. In KLAASSEN, C.D., ET AL. – Cassarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. 5th ed. Cap. 33. New York: McGraw-Hill, 1996
- ◆ LAUWERYS, R. – Toxicologie industrielle et intoxications professionnels. 4ème ed. Paris: Masson, 1999
- ◆ LAUWERYS, R.; BERNARD, A. – Early detection of the nephrotoxic effects of industrial chemicals: state of the heart and future prospects. **American Journal of Industrial Medicine**, 11 (1987) 175-185
- ◆ LAUWERYS, R., et al. – Control biológico. In OIT – Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo. Cap. 33. Madrid: Oficina Internacional del Trabajo, 1998
- ◆ LEE, B-K. – The role of biological monitoring in the health management of lead-exposed workers. **Toxicology Letters**, 108 (1999) 149-160
- ◆ LEE, B-K., et al. – A comparison of different lead biomarkers in their associations with lead-related symptoms. **International Archives of Occupational and Environmental Health**, 73 (2000) 298-304
- ◆ LEE, B-K.; LEE, C-W.; AHN, K-D. – The effect of respiratory protection with biological monitoring on the health management of lead workers in a storage battery industry. **International Archives of Occupational and Environmental Health**, 65 (1993) S181-S184

- ♦ LEGASPI VELASCO, J.; MARTINEZ MURILLO, F.; PÉREZ LUCIO, C. – Intoxicacion plumbica en adultos. Jefatura de Servicios de Medicina del Trabajo. Subdireccion General Medica. Instituto Mexicano del Seguro Social, 1985
- ♦ LERDA, D. – Study or sperm characteristics in persons occupationally exposed to lead. **American Journal of Industrial Medicine**, 22 (1992) 567-571
- ♦ LERNER, S.; GERTSIDE, P.; ROY, B. – Free erythrocyte protoporphyrin, zinc protoporphyrin and blood lead in newly re-exposed smelter workers: a prospective study. **American Industrial Hygiene Association Journal**, 43: 7 (1982) 516-519
- ♦ LÉTORNEAU, G.G.; PLANTE, R.; WEBER, J.P. – Blood lead and maximal urinary excretion of delta-aminolevulinic acid. **American Industrial Hygiene Association Journal**, 49: 7 (1988) 342-345
- ♦ LEUNG, F.Y.; BRADLEY, C.; PELLAR, T.G. – Reference intervals for blood lead and evaluation of zinc protoporphyrin as a screening test for lead toxicity. **Clinical Biochemistry**, 26: 6 (1993) 491-496
- ♦ LEUNG, H-W.; PASUSTENBACH, D.J. – Application of pharmacokinetics to derive biological exposure indexes form threshold limit values. **American Industrial Hygiene Association Journal**, 49: 9 (1988) 445-450
- ♦ LEVY, B.S.; WEGMAN, D.H. – Occupational Health: recognizing and preventing work-related disease and injury. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000
- ♦ LINDBOHM, M-L, et al. – Paternal occupational lead exposure and spontaneous abortion. **Scandinavian Journal of Work Environmental & Health**, 17 (1991) 95-103
- ♦ LNDGREN, K.N., et al. – The factor structure of the profile of mood states (POMS) and its relationship to occupational lead exposure. **Journal of Occupational and Environmental Health**, 41: 1 (1999) 3-10
- ♦ LUNDSTRÖM, N-G, et al. – Cumulative lead exposure in relation to mortality and lung cancer morbidity in a cohort of primary smelter workers. **Scandinavian Journal of Work Environmental & Health**, 23:1 (1997) 24-30
- ♦ MAGOS, L. – Epidemiological and experimental aspects of metal carcinogenesis: physicochemical properties, kinetics and the active species. **Environmental Health Perspectives**, 95 (1991) 157-189
- ♦ MAHESWARAN, R.; GILL, J.S.; BEEVERS, D.G. – Blood pressure and industrial lead exposure. **American Journal of Epidemiology**, 137: 6 (1993) 645-653
- ♦ MAITRE, A.; STOKOLOV, M. – Places et limites des prélèvements atmospheriques et des indicateurs biologiques d'exposition. In **Encycl. Med. Chir., Toxicologie-Pathologie Professionnelle**. Paris: Editions Scientifiques et Médicales Elsevier, 16-001-B-10, 1999, 8 pp
- ♦ MAIZLISH, N.; RUDOLPH, L. – California adults with elevated blood lead levels, 1987 through 1990. **American Journal of Public Health**, 83: 3 (1993) 402-405

- ◆ MAKINO, S.; TSURUTA, H.; TAKATA, T. – Relationship between blood lead level and urinary ALA level in workers exposed to very low levels of lead. **Industrial Health**, 38 (2000) 95-98
- ◆ MALCOLM, D.; BARNETT, H.A.R. – A mortality study of lead workers: 1925-76. **British Journal of Industrial Medicine**, 39 (1982) 404-410
- ◆ MARCUS, A.H.; SCHWARTZ, J. – Dose-response curves for erythrocyte protoporphyrin vs blood lead: effects of iron status. **Environmental Research**, 44 (1987) 221-227
- ◆ MARINO, P.E., et al. – Acute lead poisoning in construction workers: the failure of current protective standards. **Archives of Environmental Health**, 44: 3 (1989) 140-145
- ◆ MARQUÉS MARQUÉS, F. – Plomo: criterios toxicologicos actuales para la vigilancia medica de trabajadores expostos. Madrid: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, 1993 (Documentos Tecnicos; 71:92)
- ◆ MARSH, W.L.; NELSON, D.P.; KOENIG, H.M. – Free erythrocyte protoporphyrin (FEP) I: normal values for adults and evaluation of the hematofluorometer. **American Journal of Clinical Pathology**, 79: 6 (1983) 655-660
- ◆ MASCI, O., et al. – Blood lead concentration and biological effects in workers exposed to very low lead levels. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**, 40: 10 (1998) 886-894
- ◆ MASON, H.J., et al. - Effect of occupational lead exposure on serum 1,25 dihydroxyvitamin D levels. **Human and Experimental Toxicology**, 9: 1 (1990) 29-34
- ◆ MATTE, T.D., et al. – Acute high-dose lead exposure from beverage contaminated by traditional mexican pottery. **Lancet**, 344 (1994) 1064-1065
- ◆ MATTE, T.D., et al. – Lead exposure among lead-acid battery workers in Jamaica. **American Journal of Industrial Medicine**, 16 (1989) 167-177
- ◆ MAYAN, O. – Avaliação da exposição ambiental e profissional ao chumbo. **Segurança**, 116 (1994)
- ◆ McELVAINE, M.D., et al. – Evaluation of the erythrocyte protoporphyrin test as a screen for elevated blood lead levels. **The Journal of Pediatrics**, 119: 4 (1991) 548-550
- ◆ MCGREGOR, A.J.; MASON, H.J. – Chronic occupational lead exposure and testicular endocrine function. **Human & Experimental Toxicology**, 9 (1990) 371-376
- ◆ McMICHAEL, A.J. – Setting environmental exposure standards: the role of the epidemiologist. **International Journal of Epidemiology**, 18: 1 (1989) 10-16
- ◆ MEDINILLA, J.; ESPIGARES, M. – Environmental and biological monitoring of workers exposed to inorganic lead. **Journal of Society of Occupational Medicine**, 41 (1991) 107-112

- ♦ MERCADAL, J.A.; DESOILLE, H. – Medicina del Trabajo. 2ª edition. Barcelona: Masson, 1993
- ♦ MERCET, P. – Quand l'empire romain avait du plomb dans l'aile. **Cahiers de Medecine**, 7: 28 (1982) 1773
- ♦ MESA REDONDA SOBRE EL PLOMO, Santander 28 de Abril de 1978. – Texto de las ponencias y comunicaciones. Santander: Asociacion Cantabra de Medicina y Seguridad del Trabajo, 1978
- ♦ METS, J.T. – Biological monitoring of occupational exposure to lead with a zinc protoporphyrin (ZPP) meter. **South African Medical Journal**, 60: 23 (1981) 891-896
- ♦ MEYER, B.R., et al. – Increased urinary enzyme excretion in workers exposed to nephrotoxic chemicals. **The American Journal of Medicine**, 76 (1984) 989-998
- ♦ MEYER-BARON, M.; SEEGER, A. – A meta-analysis for neurobehavioral results due to occupational lead exposure with blood lead concentrations < 70 µgr/100ml. **Archives of Toxicology**, 73 (2000) 510-518
- ♦ MICHAELS, D.; ZOLOTH, S.R.; STERN, F.B. – Does low-level lead exposure increase risk of death? A mortality study of newspaper printers. **International Journal of Epidemiology**, 20: 4 (1991) 978-983
- ♦ MITCHELL, D.G.; DORAN, D. – Effect of bias in hematofluorometer measurements of protoporphyrin in screening programs for lead poisoning. **Clinical Chemistry**, 30: 3 (1985) 386-390
- ♦ MOHAMED, A.A.K., et al. – Effects of exposure to lead among lead-acid battery factory workers in Sudan. **Archives of Environmental Health**, 41: 4 (1986) 261-265
- ♦ MOLLER, L.; KRISTENSEN, T.S. – Blood lead as a cardiovascular risk factor. **American Journal of Epidemiology**, 136:9 (1992) 1091-1100
- ♦ MOREAU, T., et al. – Plombémie at pression artérielle. **Revue Epidémiologie et Santé Publique**, 30 (1982) 395-397
- ♦ MORGADO, A.; MENDONÇA, I. – Chumbo e saturnismo, conceitos actuais: a propósito de um caso clínico. **O Médico**, 90: 1431 (1979) 199-204
- ♦ MORRIS-CHATTA, R.; ROSENSTOCK, L. - Occupational disease. In ROSENSTOCK, L.; CULLEN, M.R. – Textbook of clinical and environmental medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1994
- ♦ MULLER, F. – La surveillance biologique des expositions aux substances chimiques: nouvel outil d'évaluation de l'exposition toxique professionnelle. Strasbourg: Associations Interentreprises de Médecine du Travail du Bas-Rhin, 2001
www.sdv.fr/aimt67/dossier/surveillance_biologique.htm67.org

- ◆ MUSHAK, P. – Lead's toxic legacy for human reproduction: new studies establish significant bone lead release during pregnancy and nursing. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, 131 (1998) 195-297
- ◆ NEEDLEMAN, H.L. – The persistent threat of lead: a singular opportunity. **American Journal of Public Health**, 79: 5 (1989) 643-645
- ◆ NEEDLEMAN, H.L., et al. – The relationship between prenatal exposure to lead and congenital anomalies. **Journal of the American Medical Association**, 251: 22 (1984) 2956-2959
- ◆ NELSON, J.C., et al. – The ratio of erythrocyte zinc-protoporphyrin to protoporphyrin IX in disease and its significance in the mechanism of lead toxicity on haeme synthesis. **Annals of Clinical Biochemistry**, 35 (1998) 422-426
- ◆ NETO, J.A.; COSENZA, R.M. - A "gota de chumbo" no vinho. **Revista Médica de Minas Gerais**. 3: 2 (1993) 115-117
- ◆ NICOLL, C.D.; PIGNONE, M.; DETMER, W.M. – Diagnostic testing & medical decision making. In TIERNEY, L.M.; McPHEE, S.J.; PAPADAKIS, M.A. - Current Medical Diagnosis & Treatment. 40th edition. New York: Lange/McGraw-Hill, 2001, 1617-1627
- ◆ NICULESCU, T., et al. – La protoporphyrine érythrocytaire libre dans l'exposition et l'intoxication professionnelles par le plomb. **Archives des Maladies Professionnelles**, 45: 2 (1984) 87-90
- ◆ NIELSEN, J.B., et al. – Predictors of blood lead concentrations in the lead-free gasoline era. **Scandinavian Journal of Work Environmental & Health**, 24: 2 (1998) 153-156
- ◆ NIOSH – NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH – Pocket guide to chemical hazards. Washington D.C.: U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Diseases Control, 1990
- ◆ NIOSH – NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH – Preventing lead poisoning in construction workers. Cincinnati: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. National Institute for Occupational Safety and Health, 1992 (DHHS Publication; 91-116)
- ◆ NOMIYAMA, K.; NOMIYAMA, H.; XIN, K-Q. – Erythrocyte δ -aminolevulinic acid dehydratase genotype and other mechanisms affecting workers' susceptibility to lead. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**, 41: 8 (1999) 662-668
- ◆ NRIAGU, J.O. – Saturnin gout among roman aristocrats: did lead poisoning contribute to the fall of the empire? **The New England Journal of Medicine**, 308: 11 (1983) 660-663
- ◆ NUNES, A.C.; CARRAGETA, M.; FERREIRA, E. – Saturnismo em Portugal: algumas considerações a propósito de um caso clínico. **O Médico**, 1618, vol. 105 (1982) 214-220
- ◆ NUNEZ, C.; KLITZMAN, S.; GOODMAN, A. – Lead exposure among automobile radiator repair workers and their children in New York City. **American Journal of Industrial Medicine**, 23 (1993) 763-777

- ♦ NUTALL, K.L. – Porphyrins and disorders of porphyrin metabolism. In BURTIS, C.; ASHWOOD, E. - Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994
- ♦ NUYTS, G.D.; ELSEVIERS, M.M.; DE BROE, M.E. – Healthy worker effect in a cross-sectional study of lead workers. **Journal of Occupational Medicine**, 35: 4 (1993) 387-391
- ♦ OMAE, K., et al. – No adverse effects of lead on renal function in lead-exposed workers. **Industrial Health**, 28 (1990) 77-83
- ♦ OMAE, K., et al. – Reevaluation of urinary excretion of coproporphyrins in lead-exposed workers. **International Archives of Occupational and Environmental Health**, 60 (1988) 107-110
- ♦ OMS – Le dépitasse précoce des maladies professionnelles. Genève: 1989
- ♦ OMS – ORGANIZACION MONDIAL DE LA SALUD – Glossario de terminos sobre seguridad de las sustancias quimicas para ser usados en las publicaciones del PISSQ – Programa Internacional de Seguridad de las Substancias Químicas, Metepec, México: OMS, 1991
- ♦ ONG, C.N., et al. – Lead in plasma and its relationships to other biological indicators. **Annals of Occupational Hygiene**, 30: 2 (1986) 219-228
- ♦ ONG, C.N., et al. – Neurochemical effect of lead exposure: a study on catecholamine metabolism. **American Journal of Industrial Medicine**, 16 (1989) 667-673
- ♦ ORFANOS, A.P.; MURPHEY, W.H.; ROBERT GUTHRIE, R. – A simple fluorometric assay of protoporphyrin in erythrocytes (EPP) as a screening test for lead poisoning. **Journal of Laboratorial and Clinical Medicine**, 89: 3 (1977) 659-665
- ♦ OSHA - OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH AGENCY – OSHA regulations (Standards – 29 CFR): medical surveillance guidelines – 1926.62 App C, 1993
www.osha-slc.gov
- ♦ OSTERLOH, J.D., et al. – Body burdens of lead in hipertensive nephropathy. **Archives of Environmental Health**, 44: 5 (1989) 304-310
- ♦ PARKINSON, D.K., et al. – Occupational lead exposure and blood pressure. **British Journal of Industrial Medicine**, 44 (1987) 744-748
- ♦ PARSONS, P.J., et al. – An interlaboratory comparison of control materials for use with hematofluorometers. **Clinical Chemistry**, 35: 10 (1989) 2059-2065
- ♦ PARSONS, P.J., et al. – Evaluation of blood lead proficiency testing: comparison of open and blind paradigms. **Clinical Chemistry**, 47 (2001) 322-330
- ♦ PARTINGTON, J.R. – Quimica General Inorganica. Cambrige, 1944
- ♦ PAYTON, M., et al. – Low-level lead exposure and renal function in the normative aging study. **American Journal of Epidemiology**, 140: 9 (1994) 821-829

- ◆ PAYTON, M., et al. – Relation between blood lead and urinary biogenic amines in community-exposed men. **American Journal of Epidemiology**, 138: 10 (1993) 815-825
- ◆ PELTIER, A., et al. – Etude de la solubilité des composés du plomb utilisés dans les ateliers d'émaillage. INRS, **Cahiers de Notes Documentaires**, 146 (1992) 43-50
- ◆ PETKOVA, V., et al. – Valutazione dei primi risultati della terapia del saturnismo con EDTA. **La Medicina del Lavoro**, 85: 4 (1994) 299-308
- ◆ PHOON, W.H.; LEE, H.S.; HO, C.K. – Biological monitoring of workers exposed to inorganic lead in Singapore. **Singapore Medical Journal**, 31 (1990) 127-130
- ◆ PILLIÈRE F., ROUSSELIN - La surveillance biologique des expositions aux substances chimiques. **Travail et Sécurité**, 11, (1992) 626-630
- ◆ PINES, A., et al. – Laboratory evaluation of combined exposure to lead, zinc and copper in secondary copper smelter workers. **Israel Journal of Occupational Health**, 1 (1995) 5-26
- ◆ PINKERTON, L.E., et al. – Immunologic findings among lead-exposed workers. **American Journal of Industrial Medicine**, 33 (1998) 400-408
- ◆ PIOMELLI, S. – A micromethod for free erythrocyte porphyrins: the FEP test. **Journal of Laboratorial and Clinical Medicine**, 81: 6 (1973) 932-940
- ◆ PIOMELLI, S. – Free erythrocyte porphyrins in the detection of undue absorption of Pb and of Fe deficiency. **Clinical Chemistry**, 23: 2 (1977) 264-269
- ◆ PIOMELLI, S. – Lead poisoning. In Nelson Textbook of Pediatrics, 15th ed. New York: WB Saunders Company, 1996, 2010-2013
- ◆ PIOMELLI, S., et al. – Erythropoietic protoporphyria and lead intoxication: the molecular basis for difference in cutaneous photosensitivity: I. different rates of disappearance of protoporphyrin from the erythrocytes both in vivo and in vitro. **Journal of Clinical Investigation**, 56: 6 (1975) 1519-1527
- ◆ PIOMELLI, S., et al. – The FEP (Free Erythrocyte Porphyrins) test: a screening micromethod for lead poisoning. **Pediatrics**, 51: 2 (1973) 254-259
- ◆ PIRKLE, J.L., et al. – The relationship between blood lead levels and blood pressure and its cardiovascular risk implications. **American Journal of Epidemiology**, 121: 2 (1985) 246-258
- ◆ POLLOCK, C.A.; IBELS, L.S. – Lead intoxication in paint removal workers on the Sydney harbour bridge. **The Medical Journal of Australia**, 145 (1986) 635-639
- ◆ PORRU, S., et al. – The utility of health education among lead workers: the experience of one program. **American Journal of Industrial Medicine**, 22 (1993) 473-471
- ◆ PORTUGAL – Acidentes de Trabalho e Doenças Profissionais. Imprensa Nacional de Lisboa, 1966

- ♦ PRISTA, J.; PINTO, R.; AGUIAR, P. - Determinação da protoporfirina-zinco por hematofluorímetro portátil: investigação sobre validade dos dados. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, 20: 1 (2002), 5-10
- ♦ PRISTA, J.; UVA, A.S.. – Aspectos Gerais de Toxicologia para Médicos do Trabalho. ENSP.UNL, 2002 (Obras Avulsas, 6)
- ♦ PRISTA, J.; UVA, A.S.; AGUIAR, P. – Exposição profissional ao chumbo: utilização do doseamento do ácido δ -aminolevulínico na vigilância médica dos trabalhadores. Aceite para publicação na Revista Portuguesa de Saúde Pública, (Set-2002)
- ♦ PUTNAM, R.D. – Review of toxicology of inorganic lead. **American Industrial Hygiene Association Journal**, 47: 11 (1986) 700-703
- ♦ QAZI, Q.H.; MADAHAR, D.P. - A simple rapid test for lead poisoning. **The Journal of Pediatrics**, 79: 5 (1971) 805-808
- ♦ RAMAZZINI, B. – Des maladies du travail: *de morbis artificum diatribe* – 1700. Ayssènes: Alexitère, 1990
D'après la traduction de A. de Fourcroy
- ♦ REIGART, J.R.; WHITLOCK, N.H. – Longitudinal observations of the relationship between free erythrocyte porphyrins and whole blood lead. **Pediatrics**, 57: 1 (1976) 54-59
- ♦ RINEHART, R.D.; YANAGISAWA, Y. – Paraoccupational exposures to lead and tin carried by electric-cable splicers. **American Industrial Hygiene Association Journal**, 54 (1993) 593-599
- ♦ ROAM, W.N. – Environmental and Occupational Medicine. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publications, 1998
- ♦ ROELS, H.A., et al. – Exposure to lead by the oral and the pulmonary routes of children living in the vicinity of a primary lead smelter. **Environmental Research**, 22 (1980) 81-94
- ♦ ROELS, H.A., et al. – Renal function and hyperfiltration capacity in lead smelter workers with high bone lead. **Occupational and Environmental Medicine**, (1994) 505-512
- ♦ ROELS, H.A., et al. – Urinary kallikrein activity in workers exposed to cadmium, lead or mercury vapour. **British Journal of Industrial Medicine**, 47 (1990) 331-337
- ♦ ROLFE, P.B., et al. – Use of zinc protoporphyrin measured by the protofluor-z hematofluorometer in screening children for elevated blood lead levels. **American Journal of Diseases of Children**, 147 (1993) 66-68
- ♦ ROSCOE, R.J., et al. – Blood lead levels among children of lead-exposed workers: a meta-analysis. **American Journal of Industrial Medicine**, 36 (1999) 475-481
- ♦ ROSENSTOCK, L.; CULLEN, M.C. – Textbook of Clinical and Environmental Medicine. Philadelphia: W.B. Saunders, 1994

- ◆ ROZMAN, K.Z.; KLAASSEN, C.D. – Absorption, distribution and excretion of toxicants. *In* KLAASSEN, C.D., ET AL. – Cassarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. 5th ed. Cap. 5. New York: McGraw-Hill, 1996
- ◆ RUDOLPH, L., et al. – Environmental and biological monitoring for lead exposure in California workplaces. **American Journal of Public Health**, 80: 8 (1990) 921-925
- ◆ SAKAI, T. – Biomarkers of lead exposure. **Industrial Health**, 38 (2000) 127-142
- ◆ SAKAI, T.; ARAKI, T.; USHIO, K. – Accumulation of erythrocyte nucleotides and their pattern in lead workers. **Archives of Environmental Health**, 45: 5 (1990) 273-277
- ◆ SAKAI, T.; ARAKI, T.; USHIO, K. – Determination of pyrimidine 5'-nucleotidase (P5N) activity in whole blood as an index of lead exposure. **British Journal of Industrial Medicine**, 45 (1988) 420-425
- ◆ SAKAI, T.; MORITA, Y. - δ -aminolevulinic acid in plasma or whole blood as a sensitive indicator of lead effects and its relation to the other heme-related parameters. **International Archives of Occupational and Environmental Health**, 68: 2 (1996) 126-132
- ◆ SAKAI, T.; MORITA, Y.; ARAKI, T. – Relationship between δ -aminolevulinic acid dehydratase genotype and haem precursors in lead workers. *In* INTERNATIONAL CONFERENCE, 7-9 June 1999, Gargnano, Italy – Lead exposure, reproductive toxicity and carcinogenicity: Abstract Book. Milan: Studio AES – Servizi Congressuali, 1999
- ◆ SAKAI, T.; USHIO, K.; IKEYA, Y. – Mobilized plasma lead as an index of lead body burden and its relation to the heme-related indices. **Industrial Health**, 36 (1998) 240-246
- ◆ SALLMAEN, M.; LINDBOHM, M.L.; NURMINEN, M. – Paternal exposure to lead and infertility. **Epidemiology**, 11: 2 (2000) 148-152
- ◆ SARYAN, L.A.; ZENZ, C. – Lead and its compounds. *In* ZENZ, C. – Occupational Medicine. 3rd edition. Cap. 38. St. Louis: Mosby Year Book Inc, 1994
- ◆ SASSAROLI, M., et al. – Distribution of non-heme porphyrin content of individual erythrocytes by fluorescence image cytometry and its application to lead poisoning. **Citometry**, 13 (1992) 339-345
- ◆ SCHÄLLER, K.H. – Inorganic Lead. *In* WHO – Biological Monitoring of chemical exposure in the workplace. Geneva: WHO, 1996, 112-131
- ◆ SCHILLING, R.S.F., et al. – Occupational Health Practice. 2nd edition. London: Butherworths, 1982
- ◆ SCHNEIDER, O.; BRONDEAU, M.T. – Indices biologiques d'exposition. **Cahiers de Notes Documentaires – Hygiène et Sécurité du Travail**, 174 (1999, 1^o Trim)
- ◆ SCHUMACHER, C., et al. – An assessment of some biomonitors indicative of occupational exposure to lead. **Trace Elements and Electrolytes**, 14: 3 (1997) 145-149

- ◆ SCHUMACHER, C., et al. - Thyroid function in lead smelter workers: absence of subacute or cumulative effects with moderate lead burdens. **International Archives of Occupational and Environmental Health**, 71 (1998) 453-458
- ◆ SCHÜTZ, A. – Metabolism of inorganic lead at occupational exposure. Lund: Departments of Occupational Medicine and Environment Hygiene, Lund University, 1986
- ◆ SCHÜTZ, A., et al. – Kinetics of lead in blood after the end of occupational exposure. **Scandinavian Journal of Work Environmental & Health**, 13 (1987a) 221-231
- ◆ SCHÜTZ, A., et al. – Lead in vertebral bone biopsies from active and retired lead workers. **Archives of Environmental Health**, 42: 6 (1987b) 340-346
- ◆ SCHWARTZ, B.S., et al. – Associations of δ -aminolevulinic acid dehydratase genotype with plant, exposure duration and blood lead and zinc protoporphyrin levels in korean lead workers. **American Journal of Epidemiology**, 142: 7 (1995) 738-745
- ◆ SCHWARTZ, B.S., et al. – Comparison of measures of lead exposure, dose, and chelatable lead burden after provocative chelation in organolead workers. **Occupational and Environmental Medicine**, 51 (1994) 669-673
- ◆ SCHWARTZ, B.S., et al. – Decrements in neurobehavioral performance associated with mixed exposure to organic and inorganic lead. **American Journal of Epidemiology**, 137: 9 (1993) 1006-1021
- ◆ SCOEL – Recommendation from scientific committee on occupational exposure limits for lead and its inorganic compounds. 2000
- ◆ SHARP, D.S., et al. – Lead use in California industry: its prevalence and health implications. **American Industrial Hygiene Association Journal**. 52: 10 (1991) 409-416
- ◆ SHARP, D.S.; GOSAI, K.; FINKLEA, J.F. – Medical appraisal during health hazard evaluations involving workers exposed to lead. **American Journal of Industrial Medicine**, 15 (1989) 449-461
- ◆ SILBERGELD, E.K., et al. – Toxicologia. In OIT – Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo. Cap. 33. Madrid: Oficina Internacional del Trabajo, 1998
- ◆ SILBERGELD, E.K.; SCHWARTZ, J.; MAHAFFEY, K. – Lead and osteoporosis: mobilization of lead from bone in postmenopausal women. **Environmental Research**, 47 (1988) 79-94
- ◆ SIPES, I.G.; McQUEEN, C.A.; GANDOPH, A.J. – Comprehensive Toxicology. Oxford: Elsevier Science, 1997
- ◆ SITHISARANKUL, P., et al. – Aminolevulinic acid dehydratase genotype mediates plasma levels of the neurotoxin, 5-aminolevulinic acid, in lead-exposed workers. **American Journal of Industrial Medicine**, 32 (1997) 15-20

- ◆ SITHISARANKUL, P., et al. – Urinary 5-aminolevulinic acid (ALA) adjusted by creatinine: a surrogate for plasma ALA?. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**, 40: 10 (1998) 901-906
- ◆ SKERFVING, S., et al. – Biological monitoring of inorganic lead. **Scandinavian Journal of Work Environmental & Health**, 19:1 (1993) 59-64
- ◆ SMITH, S.; KJELLSTRÖM, T.; HICKS, N.V. – Major poisoning episodes from environmental chemicals: instructor's guide. Geneva: Environmental Epidemiology Training. WHO, 1991 (PEP/91.5)
- ◆ SOKAS, R.S.; ATLESON, J.; KEOGH, J.P. – Shortened forms of provocative lead chelation. **Journal of Occupational Medicine**, 30: 5 (1988) 420-424
- ◆ SOLÉ, E.; BALLABRIGA, A.; DOMINGUEZ, C. – Lead exposure in the general population of the metropolitan area of Barcelona: blood lead levels and related factors. **The Science of the Total Environment**, 224 (1998) 19-27
- ◆ SOLLIWAY, B.M., et al. – A multidisciplinary study of lead-exposed subjects: I. delayed target detection P-300 latency, an electrophysiological parameter, correlates with urinary δ -ALA. **Environmental Research**, 67: 2 (1994) 168-182
- ◆ SOLOMON, E.P.; SCHMIDT, R.R.; ADRAGNA, P.J. – Human Anatomy & Physiology. 2nd edition. Orlando, USA: Saunders College Publishing, 1990
- ◆ SOMERVAILLE, et al. – In vivo tibia lead measurements as an index of cumulative exposure in occupationally exposed subjects. **British Journal of Industrial Medicine**, 45 (1988) 174-181
- ◆ SPEAR, T.M., et al. – Assessment of particle size distributions of health-relevant aerosol exposures of primary lead smelter workers. **Annals of Occupational Hygiene**, 42: 2 (1998a) 73-80
- ◆ SPEAR, T.M., et al. – Chemical speciation of lead dust associated with primary lead smelting. **Environmental Health Perspectives**, 106: 9 (1998b) 565-571
- ◆ SPEE, T.; ZWENNIS, W.C. – Lead exposure during demolition of a steel structure coated with lead-based paints. **Scandinavian Journal of Work Environmental & Health**, 13 (1987) 52-55
- ◆ STAESSEN, J., et al. – Blood lead concentration, renal function and blood pressure in London civil servants. **British Journal of Industrial Medicine**, 47 (1990) 442-447
- ◆ STANTON, N.V., et al. – Empirically determined lead-poisoning screening cutoff for the protofluor-z hematofluorometer. **Clinical Chemistry**, 35:10 (1989) 2104-2107
- ◆ STEENLAND, K.; SELEVAN, S.; LANDRIGAN, P. – The mortality of lead smelter workers: an update. **American Journal of Public Health**, 82: 12 (1992) 1641-1644
- ◆ STOLLERY, B.T., et al. – Cognitive functioning in lead workers. **British Journal of Industrial Medicine**, 46 (1989) 698-707

- ♦ STOLLERY, B.T., et al. – Short term prospective study of cognitive functioning in lead workers. **British Journal of Industrial Medicine**, 48: 11 (1991) 739-749
- ♦ SUCCOP, P., et al. – An empirical comparison of lead exposure pathway models. **Environmental Health Perspectives**, 106: 6 (1998) 1577-1583
- ♦ SUGA, R.S.; FISCHINGER, A.J.; KNOCH, F.W. – Establishment of normal values in adults for zinc protoporphyrin (ZPP) using hematofluorometer: correlation with normal blood lead values. **American Industrial Hygiene Association Journal**, 42: 9 (1981) 637-642
- ♦ TAKEBAYASHI, T., et al. – Evaluation of δ -aminolevulinic acid in blood of workers exposed to lead. **British Journal of Industrial Medicine**, 50 (1993) 49-54
- ♦ TANG, H-W, et al. – Alterations of monoamine metabolites and neurobehavioral function in lead-exposed workers. **Biomedical and Environmental Sciences**, 8: 1 (1995) 23-29
- ♦ TARTARI, A., et al. – In vivo monitoring of bone-Pb and retrospective exposure: an assessment in occupationally exposed subjects. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, 11 (1997) 179-181
- ♦ TELISMAN, S., et al. – Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc and copper in men. **Environmental Health Perspectives**, 108: 1 (2000) 45-53
- ♦ TELL, I. et al. – Chelated lead and bone lead. **Scandinavian Journal of Work Environmental & Health**, 18 (1992) 113-119
- ♦ THOMAS, G., et al. – Toxicocinétique des substances chimiques. In **Encycl. Med. Chir., Toxicologie-Pathologie Professionnelle**. Paris: Editions Scientifiques et Médicales Elsevier, 16-001-A-20, 1995, 10 p
- ♦ THOMAS, J.A.; BROGAN III, W.C. – Some actions of lead on the sperm and on the male reproductive system. **American Journal of Industrial Medicine**, 4 (1983) 127-134
- ♦ TIMÁR, M., et al. – Biological monitoring in lead exposure. **Central European Journal of Occupational and Environmental Medicine**, 1: 1 (1995) 53-62
- ♦ TOMOKUNI, K.; HIRAI, Y. – Factors affecting determination of δ -aminolevulinate by use of Ehrlich's reagent. **Clinical Chemistry**, 32: 1 (1986) 192-193
- ♦ TOMOKUNI, K.; ICHIBA, M.; FUJISHIRO, K. – Interrelation between urinary δ -aminolevulinic acid (ALA), serum ALA and blood lead in workers exposed to lead. **Industrial Health**, 31 (1993) 51-57
- ♦ TOMOKUNI, K.; ICHIBA, M.; HIRAI, Y. – Elevated urinary excretion of β -aminoisobutyric acid and δ -aminolevulinic acid (ALA) and the inhibition of ALA-synthase and ALA-dehydratase activities in both liver and kidney in mice exposed to lead. **Toxicology Letters**, 59 (1991) 169-173

- ◆ TORRES-SÄANCHES, et al. – Intrauterine lead exposure and preterm birth. **Environmental Research**, 81: 4 (1999) 297-301
- ◆ TRACQUI, A., et al. – Lack of relationship between hair lead levels and some usual markers (blood lead levels, ZPP, urinary ALA-D) in occupational exposed workers. **Anales de Biologie Clinique**, 52 (1994) 769-773
- ◆ TRUCHON, G. – Guide de Surveillance Biologique: Prélèvements et interpretation des resultants. 5ème edition. Montréal: Institut de Recherche en Santé et Sécurité du Travail du Quebec, 1999
- ◆ TUCKER, A., et al. – Risks to health and the environment related to the use of lead in products. Delft: Neederlands Organisation for Applied Scientific Research, 2001 (TNO report; 01-39)
- ◆ TUPPURAINEN, M., et al. – Thyroid function as assessed by routine laboratory tests of workers with long-term lead exposure. **Scandinavian Journal of Work Environmental & Health**, 14 (1988) 175-180
- ◆ TURCK, D.S., et al. – Sensitivity of erythrocyte protoporphyrin as a screening test for lead poisoning. **The New England Journal of Medicine**, 326: 2 (1992) 137-138
- ◆ U.K. HEALTH AND SAFETY COMMISSION – Control of lead at work: approved code of practice: revised June 1985. London: Her Majesty's Stationery Office, 1985
- ◆ U.K. HEALTH AND SAFETY EXECUTIVE'S MEDICAL DIVISION – The control of lead at work: medical surveillance. London: Health and Safety Executive's Medical Division, 1987
- ◆ ÜNDEGER, U., et al. – Immune alterations in lead-exposed workers. **Toxicology**, 109 (1996) 167-172
- ◆ URBIETA, M.T. – Metabolitos del plomo: elección del parámetro y método analítico. IV Simposium de Higiene Industrial, 1982
- ◆ UVA, A.S. – Contribuição para o estudo da exposição profissional ao ozono em cabinas de avião. Lisboa, 1998
Dissertação de candidatura ao grau de Doutor na especialidade de Saúde Pública, disciplina de Medicina do Trabalho, apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa
- ◆ UVA, A.S.; FARIA, M. – Exposição profissional a substâncias químicas: diagnóstico das situações de risco. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, 18:1 (2000), 5-9
- ◆ VAHTER, M., et al. – Personal monitoring of lead and cadmium exposure – a Swedish study with special reference to methodological aspects. **Scandinavian Journal of Work Environmental & Health**, 17 (1991) 65-74
- ◆ VALWAY, S.E., et al. – Lead absorption in indoor firing range users. **American Journal of Public Health**, 79: 8 (1989) 1029-1032

- ♦ VAN HEERDEN, H.G.; METZ, J.T. – Health surveillance of employees on a lead mine, 1979-1989. **South African Medical Journal**, 79 (1991) 387-390
- ♦ VERSSCHOOR, M., et al. – Influence of occupational low-level lead exposure on renal parameters. **American Journal of Industrial Medicine**, 351 (1987a) 341-351
- ♦ VERSSCHOOR, M., et al. – Zinc protoporphyrin as an indicator of lead exposure: precision of zinc protoporphyrin methods. **International Archives of Occupational and Environmental Health**, 59: 6 (1987b) 613-621
- ♦ VIALA, A.; GOUZO, F. – Action sur la santé de l'homme, des métaux lourds (Pb, Cd, V, Hg) en suspension aérienne aux faibles concentrations. **Pollution Atmosphérique**, 120 (1988) 389-394
- ♦ VILAR, J.; MOURA, M.A.; COSTA, V.M. – Exposição profissional ao chumbo inorgânico – um inquérito de campo de higiene do trabalho. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, 3 (1983) 35-51
- ♦ VYSKOCIL, A.; VIAU, C.; BRODEUR, J. – La surveillance biologique de l'exposition au plomb. Une mise à jour. **Travail et Santé**, 9:1 (1993) S2-S7
- ♦ WADA, O., et al. – The diagnosis of different degrees of lead absorption; special references to choice and evaluation of various parameters indicative of an increased lead absorption. **Industrial Health**, 11: 1-2 (1974) 55-67
- ♦ WALDRON, H.A. – Correlation between some parameters of lead absorption and lead intoxication. **British Journal of Industrial Medicine**, 28: 2 (1971) 195-199
- ♦ WALDRON, H.A. – Lead. In WALDRON, H.A. - Metals in the environment. London, New York: Academic Press: 1980
- ♦ WALLER, K., et al. – Lead exposure in the construction industry: results from the California Occupational Lead Registry, 1987 through 1989. **American Journal of Public Health**, 82: 12 (1992) 1669-1673
- ♦ WAN, B.J., et al. – Blood lead dynamics of lead-exposed pregnant women and its effects on fetus development. **Biomedical Environmental Sciences**, 9: 1 (1996) 41-45
- ♦ WHITE, R.F., et al. – Residual cognitive deficits 50 years after lead poisoning during childhood. **British Journal of Industrial Medicine**, 50 (1993) 613-622
- ♦ WHO – Biological monitoring of chemical exposure in the workplace: guidelines: contribution to the International Programme on Chemical Safety (IPCS). Geneva: WHO, 1996 (WHO/HPR/OCH 99.1)
- ♦ WHO – Early detection of health impairment in occupational exposure to health hazards: report of a WHO study group. Geneva: WHO, 1975 (Technical Report; 571)
- ♦ WHO – Lead and health. Copenhagen: WHO, Regional Office for Europe, 1995

- ◆ WIBOWO, A.A.E., et al. – The feasibility of using lead in hair concentration in monitoring environmental exposure in children. **Archives of Occupational Health**, 46 (1980) 275-280
- ◆ WILDT, K.; BERLIN, M.; ISBERG, P.E. – Monitoring of zinc protoporphyrin levels in blood following occupational lead exposure. **American Journal of Industrial Medicine**, 12: 4 (1987) 385-398
- ◆ WINGARDEN, J.B.; SMITH, L.H. – Cecil Textbook of Medicine. 16th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1982
- ◆ WITTING, U.; BINDING, N.; MÜLLER, G. – Evaluation of a new specific analysis of urinary delta-aminolevulinic acid in man. **International Archives of Occupational and Environmental Health**, 59 (1987) 375-383
- ◆ XIE, Y., et al – Studies on lead-binding protein and interaction between lead and selenium in the human erythrocytes. **Industrial Health**, 36 (1998) 234-239
- ◆ YASSI, A., et al. – An analysis of occupational blood lead trends in Manitoba, 1979 through 1987. **American Journal of Public Health**, 81: 6 (1991) 736-740
- ◆ YE, X., et al. – A study on oxidative stress in lead-exposed workers. **Journal of Toxicology and Environmental Health, A** 56 (1999) 161-172
- ◆ YOKOYAMA, K., et al. - Calcium disodium ethylenediaminetetraacetate-chelated lead as a predictor for subclinical lead neurotoxicity: follow-up study on gun-metal foundry workers. **International Archives of Occupational and Environmental Health**, 71: 7 (1998) 459-464
- ◆ YU, A.S.L.; BRENNER, B.M. – Doenças Tubulointersticiais dos Rins. In BRAUNWALD, E., et al. – Harrison Medicina Interna. 15ª edição. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2002
- ◆ ZED, H.C., et al. – Lead exposures during shipboard chipping and grinding paint-removal operations. **American Industrial Hygiene Association Journal**, 54 (1993) 392-396
- ◆ ZHANG, J. – Investigation and evaluation of zinc protoporphyrin as a diagnostic indicator in lead intoxication. **American Journal of Industrial Medicine**, 24 (1993) 707-712
- ◆ ZIEGLER, G. – Plomb et risques professionnels. Lucerne: Caisse Nationale Suisse d'Assurance en Cas d'Accidents (CNA), 1990 (Médecine du Travail, 6)
- ◆ ZWENNIS, W.C.; FRANSSEN, A.C.; WIJNANS, M.J. – Use of zinc protoporphyrin in screening individuals for exposure to lead. **Clinical Chemistry**, 36: 8 (1990) 1456-1459

ANEXOS

Exmo Senhor,

O projecto de doutoramento que tenho vindo a desenvolver na Escola Nacional de Saúde Pública / Universidade Nova de Lisboa, envolve o estudo de um conjunto de indicadores relacionados com os reflexos para a saúde derivados do trabalho profissional com chumbo.

Tal estudo, nunca efectuado no nosso país, implica a realização de um conjunto de análises a um grupo de trabalhadores expostos a chumbo e, para comparação, a um outro grupo de pessoas não expostas àquele metal.

Para a sua concretização é necessária a colaboração de cerca de 200 pessoas.

As análises a efectuar requerem a colheita de uma pequena quantidade de sangue e, em alguns casos, de urina.

Os resultados das análises serão, necessariamente, entregues a quem as realizar e/ou aos respectivos médicos do trabalho.

Venho, assim, solicitar a sua colaboração, permitindo que as análises lhe sejam efectuadas.

Desde já o meu muito obrigado.

João M. Prista e Silva

Médico do Trabalho

Assistente da ENSP - G. D. de Saúde Ocupacional

Exmo Senhor,

Na sequência das análises que amavelmente se prontificou a efectuar, venho enviar-lhe os respectivos resultados.

Cópia destes foi igualmente remetida ao Médico do Trabalho da sua empresa para que com ele possa avaliá-los.

Em nome da Escola Nacional de Saúde Pública e em meu próprio nome, aceite os mais sentidos agradecimentos pela sua colaboração. Sem ela e a de todas as outras pessoas que de igual modo colaboraram, este trabalho não seria possível.

Com os melhores cumprimentos,

João M. Prista e Silva

Médico do Trabalho

Assistente da ENSP - G. D. de Saúde Ocupacional

NUM	IDADE	Pb-S	PPZ	ALA-U	GV	Ht	Hb	HGM	Rt
	anos	mcg/dL	mcg/dL	mg/g creat	x10 E12/L	%	gr/dL	pg	%
1	44	45,9	49,0		4.830	45,8	15,8	32,7	1,0
2	52	58,7	101,0		4.470	42,7	14,9	33,3	1,0
3	44	61,8	208,0	8,26	4.320	41,7	14,3	33,2	1,5
4	48	49,5	41,0	2,24	4.650	43,6	15,1	32,6	0,5
5	54	56,1	27,0		5.520	48,0	16,8	30,5	1,1
6	56	57,6	165,0		4.930	44,0	15,2	30,8	1,1
7	50	54,0	95,0		4.790	39,8	14,1	29,4	1,8
8	50	97,7	192,0		4.710	45,0	15,8	33,5	0,9
9	43	63,7	39,0	5,88	5.080	42,2	14,5	28,5	0,9
10	59	48,9	44,0		4.640	43,7	15,1	32,5	0,6
11	31	53,5	101,0	1,41	4.680	45,1	15,8	33,8	1,6
12	41	57,4	173,0		4.900	43,6	15,1	30,7	1,0
13	52	76,4	121,0		4.670	41,0	14,6	31,2	1,2
14	55	100,2	271,0		4.550	36,9	13,1	28,9	1,3
15	40	57,2	62,0	3,70	4.950	44,8	16,0	32,3	0,8
16	51	73,6	114,0		4.580	43,8	15,4	33,5	0,7
17	38	65,5	86,0		4.660	41,6	14,6	31,3	0,8
18	54	58,3	54,0	2,18	4.630	44,4	14,7	31,8	0,5
19	41	45,2	70,0		4.610	41,3	14,6	31,6	2,1
20	45	44,6	69,0	2,19	5.610	50,4	17,4	31,0	2,3
21	48	48,8	25,0	1,93	5.080	41,5	14,3	28,1	1,0
22	53	48,1	76,0	2,05	5.040	44,3	15,5	30,7	1,3
23	48	58,3	74,0	1,80	4.820	44,5	15,4	31,9	1,1
24	41	48,6	30,0	7,80	4.380	40,8	14,1	32,2	1,0
25	49	59,6	47,0		5.310	46,8	15,9	29,9	0,7
26	36	78,6	335,0	19,62	4.380	40,8	14,3	32,6	2,0
27	34	46,5	113,0		4.300	42,2	14,6	34,0	0,6
28	39	72,8	134,0		4.900	42,3	14,8	30,2	1,4
29	59	70,3	143,0	3,24	5.010	41,5	14,6	29,1	2,2
30	59	73,7	112,0		4.910	45,3	15,9	32,3	1,0
31	54	65,2	57,0		4.570	41,5	14,3	31,2	1,1
32	53	67,6	70,0	0,89	4.640	43,5	15,1	32,6	1,6
33	47	72,3	85,0	2,41	4.850	43,0	15,1	31,2	1,1
34	42	59,5	138,0	2,25	4.510	39,1	13,5	29,9	2,0
35	35	14,7	25,0	2,01	5.080	45,9	15,6	30,8	0,5
36	51	14,9	23,0	3,67	5.140	48,8	17,0	33,1	1,0
37	45	9,1	21,0		5.950	53,1	18,2	30,5	1,2
38	45	17,9	26,0	1,95	4.580	46,3	15,7	34,3	1,0
39	43	5,3	20,0	1,64	5.280	48,3	16,6	31,5	1,4
40	40	19,9	26,0		5.660	47,8	15,9	28,0	0,8
41	46	26,4	21,0	2,82	4.690	44,0	14,9	31,8	1,5
42	42	16,0	26,0	1,25	4.970	44,3	15,2	30,5	2,5
43	36	65,6	154,0	3,84	5.230	47,0	16,1	30,9	1,3
44	41	57,9	76,0	1,93	5.240	46,8	16,4	31,3	1,3
45	45	63,0	121,0	2,87	4.850	42,6	14,4	29,7	1,0

NUM	IDADE	Pb-S	PPZ	ALA-U	GV	Ht	Hb	HGM	Rt
	anos	mcg/dL	mcg/dL	mg/g creat	x10 E12/L	%	gr/dL	pg	%
46	56	97,7	308,0	10,80	5.160	44,0	15,2	29,5	3,3
47	49	72,1	144,0	4,61	5.100	45,7	15,3	30,0	0,9
48	37	47,5	34,0	2,42	4.450	39,8	13,3	29,9	0,5
49	39	30,0	20,0	1,69	5.330	46,6	15,9	29,9	1,3
50	40	60,5	32,0		5.350	49,1	16,6	31,1	1,0
51	55	74,7	223,0	5,25	4.350	38,1	12,7	29,2	1,5
52	39	56,8	111,0	3,00	5.310	45,3	15,4	29,0	1,3
53	44	13,1	27,0		5.140	46,1	15,9	30,9	1,5
54	43	41,8	40,0		4.620	41,4	14,6	31,5	1,8
55	45	48,4	28,0		3.840	39,5	13,7	35,6	1,1
56	47	44,6	173,0		4.190	37,5	12,8	30,5	0,5
57	52	55,8	77,0		4.140	39,3	13,3	32,3	0,6
58	56	34,9	29,0		4.670	45,5	15,7	33,7	2,1
59	50	47,6	47,0		4.610	39,6	14,0	30,4	3,2
60	43	37,2	23,0		5.270	47,2	16,2	30,7	1,1
61	41	10,6	27,0		4.940	45,6	15,9	32,3	0,8
62	47	45,5	57,0		4.860	42,9	14,9	30,7	1,2
63	42	7,4	23,0	1,76	4.300	39,6	13,3	30,8	0,6
64	50	6,4	26,0	1,21	5.230	45,4	15,9	30,5	1,5
65	41	23,9	27,0	0,96	5.110	45,4	15,5	30,4	0,7
66	49	11,2	26,0	1,15	5.420	47,7	16,5	30,5	2,5
67	47	17,2	30,0	1,66	5.370	49,1	16,9	31,4	1,3
68	52	28,9	20,0	1,71	4.660	42,2	14,7	31,5	0,9
69	44	29,8	31,0	1,82	4.780	43,6	15,1	31,6	0,6
70	52	18,4	26,0	1,62	4.830	45,2	15,2	31,5	0,8
71	50	13,7	27,0	1,86	5.160	46,1	15,7	30,5	1,2
72	44	22,4	25,0		4.530	43,3	14,7	32,4	1,1
73	30	11,2	24,0	1,62	5.270	43,1	14,4	27,4	0,6
74	53	27,1	25,0		4.750	43,3	14,7	31,0	1,5
75	45	9,1	23,0		4.950	44,5	15,2	30,7	1,5
76	54	32,2	22,0		4.950	44,4	14,8	29,9	1,5
77	47	17,0	26,0		5.020	46,1	15,7	31,3	1,6
78	23	63,0	134,0		4.750	42,5	14,1	29,8	0,4
79	36	38,0	24,0		3.970	35,8	11,8	29,8	1,4
80	48	39,8	139,0		4.570	40,7	13,4	29,3	1,2
81	29	95,5	265,0		4.820	42,9	14,3	29,6	1,2
82	23	90,8	208,0		4.680	41,8	13,7	29,2	1,2
83	34	52,3	134,0		5.160	47,7	15,8	30,6	0,8
84	50	81,2	232,0		5.420	46,0	15,1	27,9	1,0
85	58	101,4	346,0		4.720	52,4	14,1	29,9	1,9
86	34	53,9	73,0		5.230	48,0	16,1	30,8	0,6
87	46	95,8	253,0		5.020	44,0	14,3	28,4	1,2
88	58	55,6	75,0		4.730	44,0	14,2	30,1	0,9
89	62	42,4	46,0		4.360	42,4	14,2	32,6	0,6
90	63	72,3	101,0		4.770	44,1	14,8	30,9	1,3

NUM	IDADE	Pb-S	PPZ	ALA-U	GV	Ht	Hb	HGM	Rt
	anos	mcg/dL	mcg/dL	mg/g creat	x10 E12/L	%	gr/dL	pg	%
91	46	20,7	22,0		4.890	44,3	14,8	30,3	0,7
92	34	28,7	22,0		5.140	47,1	15,4	30,0	0,8
93	42	61,1	84,0		4.520	42,5	14,3	31,6	1,9
94	32	34,2	27,0		5.050	47,0	15,5	30,8	0,6
95	49	20,3	28,0		5.180	47,4	15,6	30,2	0,8
96	31	70,0	97,0		5.020	47,4	15,6	31,1	0,6
97	32	53,7	19,0		4.940	44,5	14,9	30,3	0,8
98	51	86,4	72,0		5.090	45,0	14,9	29,2	1,1
99	21	40,1	33,0		4.780	42,4	14,1	29,5	0,8
100	27	42,6	28,0		4.630	40,7	13,9	30,1	0,5
101	49	67,1	182,0		6.150	40,8	12,7	20,6	2,7
102	29	66,0	40,0		4.500	46,1	15,2	33,8	1,2
103	36	36,0	26,0		5.710	49,5	16,0	28,0	1,6
104	53	52,1	54,0		5.130	48,4	15,8	30,7	2,1
105	36	37,8	26,0		5.560	48,3	16,1	28,9	1,8
106	45	91,5	151,0		4.550	43,1	14,2	31,1	2,1
107	52	28,2	27,0		4.700	42,2	14,1	30,1	1,1
108	40	29,2	40,0		5.080	46,5	15,6	30,7	2,1
109	49	77,4	347,0		4.530	39,9	13,5	29,8	2,3
110	30	26,5	38,0		4.920	46,0	15,2	30,9	1,1
111	27	96,8	311,0		5.450	47,0	15,5	28,5	1,1
112	35	89,8	181,0		5.430	45,7	15,1	27,8	1,0
113	58	89,9	39,0		5.150	45,4	15,4	29,8	1,2
114	46	57,2	37,0		5.150	46,1	15,5	30,1	1,9
115	23	31,9	24,0		4.770	40,9	13,7	28,8	1,4
116	53	72,8	58,0		4.690	44,4	15,0	32,0	0,7
117	51	63,4	175,0		4.650	39,0	12,4	26,7	1,5
118	33	24,7	22,0		5.240	45,7	15,3	29,2	1,7
119	40	35,0	27,0		4.700	47,8	16,3	34,6	1,1
120	40	17,5	24,0		5.230	42,6	13,9	26,5	1,4
121	47	32,3	48,0		4.570	45,0	15,1	33,1	0,8
122	49	30,4	41,0		4.970	41,2	14,3	28,7	1,4
123	53	54,8	102,0		5.190	45,5	15,3	29,4	1,0
124	54	34,7	20,0	2,55	5.350	48,4	15,9	29,8	0,6
125	43	25,7	24,0	2,27	4.690	42,8	14,8	31,4	1,7
126	54	28,3	34,0	3,73	4.340	39,8	13,4	31,0	0,9
127	54	23,5	25,0	1,86	4.760	44,6	15,1	31,8	0,9
128	56	38,7	33,0	1,34	5.400	49,1	16,3	30,1	1,2
129	52	52,3	74,0	2,09	5.470	47,6	16,1	29,5	1,6
130	38	42,2	23,0	1,81	4.810	44,3	15,1	31,4	1,2
131	46	53,2	59,0	1,51	4.920	46,2	15,7	32,0	2,4
132	24	11,1	25,0		5.050	44,2	14,7	29,1	0,7
133	28	21,9	24,0	0,60	4.650	43,8	14,8	31,9	1,1
134	56	48,1	24,0		4.630	42,2	14,3	30,8	1,4
135	44	50,4	41,0		4.510	43,0	14,5	32,1	2,6

NUM	IDADE	Pb-S	PPZ	ALA-U	GV	Ht	Hb	HGM	Rt
	anos	mcg/dL	mcg/dL	mg/g creat	x10 E12/L	%	gr/dL	pg	%
136	23	21,0	20,0		4.740	42,7	13,9	29,3	0,9
137	52	49,5	101,0		4.350	40,2	13,6	31,3	0,7
138	42	52,9	23,0		4.870	42,1	14,1	29,0	1,5
139	27	50,9	24,0		4.110	39,8	13,2	32,1	1,7
140	50	29,5	30,0		4.610	42,2	14,3	31,0	0,8
141	54	34,1	37,0		4.790	44,2	15,1	31,5	1,6
142	33	23,9	26,0		5.090	44,7	14,7	28,8	1,4
143	28	31,8	29,0		4.460	40,1	13,0	29,1	0,7
144	50	35,0	26,0		4.880	44,6	15,0	30,8	1,1
145	53	24,9	39,0		5.090	47,2	15,8	31,1	0,9
146	55	7,5	26,0		4.530	43,7	14,6	32,3	1,0
147	49	40,0	31,0		4.630	43,0	14,5	31,2	1,6
148	46	42,8	106,0		4.500	40,2	13,5	30,1	2,0
149	48	46,5	50,0		4.700	41,8	13,9	29,5	1,8
150	54	19,6	26,0		5.030	45,4	15,3	30,5	2,0
151	40	44,3	72,0		5.150	45,9	15,2	29,5	1,9
152	52	58,0	30,0		4.890	42,7	14,9	30,4	2,4
153	52	73,9	134,0		4.760	41,7	14,1	29,7	2,1
154	60	45,6	39,0		4.810	43,3	14,6	30,4	1,6
155	49	31,3	30,0		4.140	40,2	13,7	33,1	2,0
156	49	42,8	26,0		4.650	42,6	14,7	31,6	1,9
157	45	39,5	43,0		4.500	41,9	14,3	31,8	2,7
158	52	35,5	58,0		5.220	43,5	14,6	27,9	1,9
159	34	43,9	208,0		4.580	42,0	14,1	30,7	1,6
160	47	27,5	22,0		4.610	45,5	15,5	33,7	1,7
161	64	42,0	23,0		4.350	42,9	15,1	34,7	1,4
162	34	57,1	19,0		4.260	40,9	13,9	32,5	1,2
163	42	33,9	27,0		4.420	40,5	13,8	31,3	0,8
164	39	58,7	71,0		5.150	42,7	14,6	28,3	1,5
165	59	31,1	28,0		4.690	42,2	14,6	31,2	1,1
166	52	20,5	21,0		4.710	42,5	15,0	31,9	1,8
167	53	40,7	28,0		5.050	47,4	16,7	33,0	1,9
168	55	68,5	28,0		4.610	40,6	14,3	31,0	1,9
169	60	36,0	21,0		4.790	43,8	15,1	31,6	1,7
170	39	58,3	118,0	0,17	5.130	44,5	15,0	29,3	1,5
171	45	46,3	150,0		4.650	40,7	13,5	29,0	1,3
173	49	51,4	126,0		4.990	45,0	14,6	29,3	0,7
174	56	59,8	274,0		4.990	43,2	14,4	28,9	3,6
175	37	62,4	248,0		4.510	42,4	14,1	31,3	1,5
176	41	55,1	146,0		4.760	42,6	13,9	29,2	1,0
177	53	57,1	159,0	0,58	4.530	40,2	13,5	29,7	1,5
178	54	26,4	51,0		4.990	46,5	14,8	29,7	1,2
179	55	48,1	47,0	0,18	4.590	42,5	13,5	29,4	1,8
180	52	56,9	83,0		5.120	44,9	14,7	28,8	2,1
181	46	46,1	55,0		5.190	48,8	16,0	30,9	2,0

